

CLEBSON LUIZ VEBER

**ELABORAÇÃO DE UMA BIBLIOTECA DE HIDROXICALCONAS
E HIDROXIFLAVONAS PARA ESTUDOS DA INIBIÇÃO DA
FOSFOLIPASE A2**

**Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-
Graduação em Química – Área de Química
Orgânica, do Setor de Ciências Exatas da
Universidade Federal do Paraná.**

Orientador: Prof. Dr. Alfredo R. M. de Oliveira

CURITIBA

2008

CLEBSON LUIZ VEBER

**ELABORAÇÃO DE UMA BIBLIOTECA DE HIDROXICALCONAS
E HIDROXIFLAVONAS PARA ESTUDOS DA INIBIÇÃO DA
FOSFOLIPASE A2**

**Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-
Graduação em Química – Área de Química
Orgânica, do Setor de Ciências Exatas da
Universidade Federal do Paraná.**

Orientador: Prof. Dr. Alfredo R. M. de Oliveira

CURITIBA

2008

Dedico este trabalho:

Aos meus pais, Valdir e Irene, por terem me ensinado
a conviver e crescer, me incentivando em vários
momentos e dando uma educação com
amor e carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Alfredo Ricardo Marques de Oliveira pela orientação e conselhos como amigo.

Ao Professor Fábio Simonelli pelas discussões neste trabalho.

A Professora Maria Aparecida Ferreira César-Oliveira pela sua dedicação desde o exame de qualificação como professora e amiga.

Ao Professor Ernani Abicht Basso pela participação na banca de defesa.

Ao Professor Saulo Luiz da Silva que me ajudou e incentivou a fazer o mestrado.

Aos Professores Andersson Barison e Francinete Ramos Campos.

Aos amigos de laboratório: Aline, Mayara, Guilherme, Murilo, Daiane que muitas vezes ajudaram a resolver meus problemas.

Em especial a José Augusto Ferreira Perez Villar, pelas várias orientações e auxílio neste trabalho e principalmente pela sua amizade.

A dois amigos especiais: Ângelo Roberto dos Santos Oliveira e Denis Jeison Gulin.

Obrigado aos dois pelas conversas que ajudaram muito.

A minha esposa Eliane que contribui para o final deste trabalho me fazendo companhia por diversas noites no laboratório e agüentando as minhas reclamações.

As minhas irmãs, Marines e Cleia que perto ou longe sempre me deram forças para continuar.

Ao meu cunhado Agenor Froner por diversos conselhos.

A todo o amigo verdadeiro que não foi citado, meu muito obrigado.

Ao Programa de Pós Graduação de Química.

A CNPq que forneceu uma bolsa de estudos.

A Deus por tudo o que me concedeu desde que abri meus olhos pela primeira vez.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ESQUEMAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Características Gerais	1
1.2 Flavonóides.....	1
1.3 Chalconas	4
1.4 A Enzima Fosfolipase A2.....	5
1.5 Vitamina E.....	6
1.6 Microondas	7
1.6.1 Utilização do Forno de Microondas	9
2 OBJETIVOS	11
3 METODOLOGIA.....	12
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4.1 Síntese da 2,4-Dihidroxi-Acetofenona.....	13
4.2 Modificação dos Benzaldeídos (7b – 7i)	14
4.3 Síntese da Chalcona.....	17
4.4 Obtenção da 2,4-Dihidroxi-Chalcona.....	18
4.5 Síntese da 2-Hidroxi-4-Etoxi-Acetofenona (8)	19
4.6 Síntese da 2-Hidroxi-4-Etoxi-Chalcona	20
4.7 Proteção da 2,4-Dihidroxi-Acetofenona	21

4.8	Obtenção das Chalconas Derivadas da Resacetofenona (10) no Método Convencional	22
4.9	Obtenção das Chalconas Derivadas da Resacetofenona (1) Utilizando o Microondas	26
4.10	Comparação Entre Métodos de Síntese das Chalconas	28
4.11	Obtenção dos Flavonóides Pelo Método Convencional	29
4.12	Obtenção dos Flavonóides Pelo Método em Microondas	33
4.13	Comparação Entre Métodos de Síntese das Flavonas	35
5	CONCLUSÃO.....	36
6	MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
6.1	Aspectos Gerais	37
7	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	38
7.1.1	Preparo da Resacetofenona.....	38
7.1.2	Preparo dos Derivados dos Benzaldeídos (7b – 7i).....	39
7.1.3	Preparo da Chalcona.....	42
7.1.4	Preparo da 2,4-Dihidroxi-Chalcona	43
7.1.5	Preparo da 2-Hidroxi 4-Etoxi-Acetofenona.....	43
7.1.6	Preparo da 2-Hidroxi, 4-Etoxi-Chalcona	45
7.1.7	Síntese da Proteção da 2,4-Dihidroxi-Acetofenona.....	46
7.1.8	PREPARO DAS CHALCONAS NO METODO CONVENCIONAL	47
7.1.8.1	2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-4-Metoxi-Propenona (1a).....	47
7.1.8.2	2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-4-Etoxi-Propenona (1b)	48
7.1.8.3	2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-4-Butoxi-Propenona (1c)	49
7.1.8.4	2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-4-Hexoxi-Propenona (1d)	49
7.1.8.5	2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-4-Octoxi-Propenona (1e)	50

7.1.8.6	2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-3-Etoxi-Propenona (1f)	51
7.1.8.7	2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-3-Butoxi-Propenona (1g)	52
7.1.8.8	2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-3-Hexoxi-Propenona (1h)	53
7.1.8.9	2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-3-Octoxi-Propenona (1i)	54
7.1.9	PREPARO DAS CHALCONAS UTILIZANDO MICROONDAS	54
7.1.9.1	7-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-4-Metoxi-Propenona (2a).....	54
7.1.10	PREPARO DAS FLAVONAS NO MÉTODO CONVENCIONAL	55
7.1.10.1	7-Hidroxi-2-(4-Methoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3a)	55
7.1.10.2	7-Hidroxi-2-(4-Etoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3b)	56
7.1.10.3	7-Hidroxi -2-(4-Butoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3c)	57
7.1.10.4	7-Hidroxi-2-(4-Hexiloxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3d).....	58
7.1.10.5	2-(4-Octiloxifenil)-7-Hidroxi-4h-Cromen-4-Ona (3e).....	58
7.1.10.6	7-Hidroxi-2-(3-Etoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3f).....	59
7.1.10.7	7-Hidroxi-2-(3-Butoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3g)	59
7.1.10.8	7-Hidroxi-2-(3-Hexiloxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3h).....	60
7.1.10.9	7-Hidroxi-2-(3-Octiloxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3i).....	60
7.1.11	PREPARO DAS FLAVONAS NO MÉTODO EM MICROONDAS	60
7.1.11.1	7-Hidroxi-2-(4-Methoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (4a)	60
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
9	ESPECTROS SELECIONADOS.....	69
9.1	Espectro de RMN de ^1H da Resacetofenona (1).....	70
9.2	Espectro de RMN de ^{13}C da Resacetofenona (1)	71
9.3	Espectro de RMN de ^1H do p-etoxi-benzaldeído (7b).....	72
9.4	Espectro de RMN de ^{13}C do p-etoxi-benzaldeído (7b).....	73
9.5	Espectro de RMN de ^1H do p-butoxi-benzaldeído (7c).....	74

9.6	Espectro de RMN de ^{13}C do p-butoxi-benzaldeído (7c).....	75
9.7	Espectro de RMN de ^1H do m-etoxi-benzaldeído (7f)	76
9.8	Espectro de RMN de ^{13}C do m-etoxi-benzaldeído (7f)	77
9.9	Espectro de RMN de ^1H do m-butoxi-benzaldeído (7g)	78
9.10	Espectro de RMN de ^{13}C do m-butoxi-benzaldeído (7g)	79
9.11	Espectro de RMN de ^1H da Resacetofenona protegida	80
9.12	Espectro de RMN de ^{13}C da Resacetofenona protegida	81
9.13	Espectro de RMN de ^1H do composto (1a)	82
9.14	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1a)	83
9.15	Espectro de massa do composto (1a)	84
9.16	Espectro de RMN de ^1H do composto (1b)	85
9.17	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1b)	86
9.18	Espectro de massa do composto (1b)	87
9.19	Espectro de RMN de ^1H do composto (1c)	88
9.20	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1c)	89
9.21	Espectro de massa do composto (1c).....	90
9.22	Espectro de RMN de ^1H do composto (1d)	91
9.23	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1d)	92
9.24	Espectro de RMN de ^1H do composto (1e)	93
9.25	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1e)	94
9.26	Espectro de RMN de ^1H do composto (1f)	95
9.27	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1f)	96
9.28	Espectro de massa do composto (1f)	97
9.29	Espectro de RMN de ^1H do composto (1g)	98
9.30	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1g)	99

9.31	Espectro de massa do composto (1g)	100
9.32	Espectro de RMN de ^1H do composto (1h)	101
9.33	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1h)	102
9.34	Espectro de RMN de ^1H do composto (1i)	103
9.35	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1i)	104
9.36	Espectro de RMN de ^1H do composto (3a)	105
9.37	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3a)	106
9.38	Espectro de massa do composto (3a)	107
9.39	Espectro de RMN de ^1H do composto (3b)	108
9.40	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3b)	109
9.41	Espectro de massa do composto (3b)	110
9.42	Espectro de RMN de ^1H do composto (3c)	111
9.43	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3c)	112
9.44	Espectro de massa do composto (3c)	113
9.45	Espectro de RMN de ^1H do composto (3d)	114
9.46	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3d)	115
9.47	Espectro de RMN de ^1H do composto (3e)	116
9.48	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3e)	117
9.49	Espectro de RMN de ^1H do composto (3g)	118
9.50	Espectro de RMN de ^1H do composto (3h)	119
9.51	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3h)	120

LISTA DE ABREVIATURAS

DHP	Dihidropirano
THP	Tetrahidropiranil éter
PTSA	Ácido <i>p</i> -tolueno sulfônico
DMSO	Dimetilsulfóxido
m/z	Relação massa/carga
J	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
Hz	Hertz
ppm	Parte por milhão
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
Bn	Benzil
Tf	Triflato
PLA2	Fosfolipases A2
His	Histidina
Asp	Aspartina
sPLA2	Fosfolipases secretadas
cPLA2	Fosfolipases citossólicas
iPLA2	Fosfolipases intracelular independente
MW	Microondas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de Flavonóides	2
Figura 2: Estrutura e numeração básica de um flavonóide.....	3
Figura 3: Estrutura geral do grupo chalcona	4
Figura 4: Estrutura da vitamina E.....	6
Figura 5: Estrutura geral de um flavonóide	6
Figura 6: Diferença de temperatura promovida pelo microondas (esquerda) contra o aquecimento promovido pelo banho de óleo (direita).	8
Figura 7: Estrutura da 2-hidroxi-4-etoxi-chalcona (9).	20
Figura 8: Representação dos hidrogênios do espectro de RMN de ^1H	24
Figura 9: Chalconas obtidas a partir da resacetofenona protegida (10).	24
Figura 10: Forno de microondas usado nas sínteses.....	27
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3a).....	30
Figura 12: Flavonas obtidas a partir do composto 1a.....	31
Figura 13: Estrutura da resacetofenona (1).....	38
Figura 14: Estruturas dos Benzaldeídos 7a-7i.	39
Figura 15: Estrutura geral da classe chalcona (5).....	42
Figura 16: Estrutura da Chalcona hidroxilada (6).	43
Figura 17: Estrutura da 2-hidroxi 4-etoxi-acetofenona (7).	43
Figura 18: Estrutura da 2-hidroxi 4-etoxi-chalcona (9).	45
Figura 19: Estrutura da resacetofenona protegida (10).	46
Figura 20: Estrutura do composto 1a.....	47
Figura 21: Estrutura do composto 1b.	48

Figura 22: Estrutura do composto 1c.....	49
Figura 23: Estrutura do composto 1d.	49
Figura 24: Estrutura do composto 1e.....	50
Figura 25: Estrutura do composto 1f.	51
Figura 26: Estrutura do composto 1g.	52
Figura 27: Estrutura do composto 1h.	53
Figura 28: Estrutura do composto 1i.	54
Figura 29: Estrutura do composto 3a.....	55
Figura 30: Estrutura do composto 3b.	56
Figura 31: estrutura do composto 3c	57
Figura 32: Estrutura do composto 3d.	58
Figura 33: Estrutura do composto 3e.....	58
Figura 34: Estrutura do composto 3g.	59
Figura 35: Estrutura do composto 3h.	60

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação feita em microondas por Gedye.	9
Esquema 2: Reação feita em microondas por Guigere.	9
Esquema 3: Síntese de flavonas utilizando líquido iônico sob irradiação de microondas. .	10
Esquema 4: Adição do grupo amina em Flavonas.	10
Esquema 5: Rota para obtenção das chalconas e flavonas.	12
Esquema 6: Obtenção da resacetofenona (1).	13
Esquema 7: Síntese dos derivados do <i>p</i> -hidroxi-benzaldeído e <i>m</i> -hidroxi-benzaldeído.	14
Esquema 8: Síntese da chalcona (5)	17
Esquema 9: Síntese da 2,4-dihidroxi chalcona (6).	18
Esquema 10: Reação de obtenção do éter das hidroxilas da resacetofenona (1).	19
Esquema 11: Proteção da hidroxila 4 da resacetofenona (1).	21
Esquema 12: Síntese da 2-hidroxi-4-tetraidropiranyl-fenil-4-metoxi-propenona (1a).	22
Esquema 13: Síntese da Flavona.	31
Esquema 14: Obtenção da flavona (4a) pelo método em microondas.	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Interpretação espectroscópica de RMN de ^1H dos derivados do benzaldeído. ...	15
Tabela 2: Interpretação dos resultados da 2-hidroxi 4-etoxi acetofenona (7).	20
Tabela 3: Interpretação espectroscópica dos espectros de RMN de ^1H das chalconas 1a-1i.	25
Tabela 4: Comparação de dados dos métodos convencional e microondas.	29
Tabela 5: Interpretação espectroscópica das flavonas obtidas pelo método convencional.	32
Tabela 6: Comparação de dados dos métodos convencional e microondas.	35

RESUMO

Os flavonóides representam uma família bem diversificada de metabólicos secundários de plantas e cerca de 9000 estruturas diferentes já foram identificadas até o momento, sendo estes encontrados em todas as plantas vasculares. As chalconas e as flavonas, objetos da proposição deste estudo, são compostos orgânicos presentes em várias espécies vegetais, inclusive nas usadas na alimentação cotidiana humana, apresentando baixa toxicidade no organismo e os flavonóides têm capacidade de inibir tipos diferentes de PLA2.

As enzimas dos grupos I e II das fosfolipases A2 têm capacidade de catalisar a hidrólise de ligações éster, dos fosfolipídeos celulares, liberando o ácido araquidônico que servirá de substrato para formar mediadores químicos associados aos processos inflamatórios. Encontrar inibidores eficientes de PLA2 significa pesquisar um possível fármaco antiinflamatório.

No século XXI, é imprescindível a busca por métodos de síntese que gerem a menor quantidade de subprodutos, aumentando a economia de átomos e preservando o meio ambiente. Assim, de 1986 até hoje vários trabalhos foram desenvolvidos utilizando microondas como fonte de aquecimento.

Este projeto pretende sintetizar uma biblioteca de chalconas e flavonas que serão utilizadas como compostos modelo na inibição da atividade da fosfolipase A2. Para a obtenção dos vários derivados pretendemos utilizar a condensação aldólica promovida por aquecimento dielétrico. A biblioteca será formada por chalconas e flavonas derivadas da resacetofenona, material facilmente obtido a partir da acilação do resorcinol com ácido acético. Outros derivados poderão ser obtidos uma vez que a metodologia esteja otimizada, permitindo a síntese de produtos com as hidroxilas funcionalizadas (alquiladas,

acetiladas,etc.) diminuindo/adequando a hidrofiliicidade/hidrofobicidade destes substratos, gerando uma biblioteca de compostos de maneira rápida e eficaz.

ABSTRACT

Flavonoids represents a well diversified class of plant secondary metabolites with about 9000 different identified structures until today, and are encountered in all vascular plants. Chalcones and Flavones, issue of this study, are organic compounds present in several vegetable species, including that used in human daily feed, pertaining low toxicity in the organism and flavonoids has the inhibition capability for different kinds of PLA2.

Enzims of the Phospholipases groups I and II are able to catalyse the ester bonds hydrolysis for cell phospholipids, generating araquidonic acid which acts as substrate to form chemical mediators associated with inflammatory processes. To find efficient PLA2 inhibitors means to find a possible antiinflammatory drug.

In the XXI century, is essential to search methods of synthesis which results in a less sub-products quantity, increasing 'atom economy' and preserving the environment. So, from 1986 until nowadays, several researches were developed using microwaves as heating source.

This project aiming to synthesize a chalcones and flavones library which will used as model compounds for the phospholipase A2 activity inhibition. For the attainment of several derivatives one intend to use the aldol condensation promoted by dielectric heating. The library will be formed by resacetophenone derivated chalcones and flavones which is easily obtained from acilation of resorcinol by acetic acid. Other derivatives could be obtained, once the methodology will be optimized, allowing the synthesis of products with functionalized hydroxyl (e.g. alkylated, acetylation) decreasing/adjusting the substrates hydrophilicity/hydrophobicity, generating a library of compounds in fast and efficient manner.

1 INTRODUÇÃO

1.1 *Características Gerais*

A ocorrência de processos inflamatórios pode ser desencadeada por diversos processos fisiológicos promovidos por respostas imunes, tanto celulares quanto enzimáticas^{1,2}.

Um destes processos enzimáticos é originado pela ação das fosfolipases A2 (PLA2), sobre os fosfolipídeos da membrana com conseqüente liberação do ácido araquidônico, sendo associado a processos inflamatórios e gerando estudos farmacológicos, fisiológicos e bioquímicos³⁻⁵.

Encontrar um inibidor potente das enzimas envolvidas na inflamação significa diminuir os efeitos indesejáveis deste processo, como a dor e acúmulo de ácido araquidônico e seus derivados eicosanóides^{6,7}, que podem produzir danos fisiológicos significativos, destacando-se sua atuação nas células nervosas^{8,9}.

Atualmente, uma das linhas de pesquisa de inibidores enzimáticos, não só de PLA2, mas também de outras enzimas, está associada aos produtos e substâncias de origem vegetal e sintética como os alcalóides e os flavonóides, entre outras classes de compostos¹⁰.

1.2 *Flavonóides*

Os flavonóides representam uma classe bem diversificada de metabólitos secundários de plantas, cerca de 9.000 estruturas diferentes já foram identificadas até o

momento¹¹. Estes compostos são encontrados em todas as plantas vasculares e dentro de uma mesma espécie, pode ocorrer um grande número de diferentes flavonóides¹². A estrutura polifenólica básica (Figura 2) praticamente aparece em todas elas, como pode ser verificado na Figura 1 que apresenta o grupo das flavonas, flavanonas, isoflavonas e flavonols^{13,14,19}.

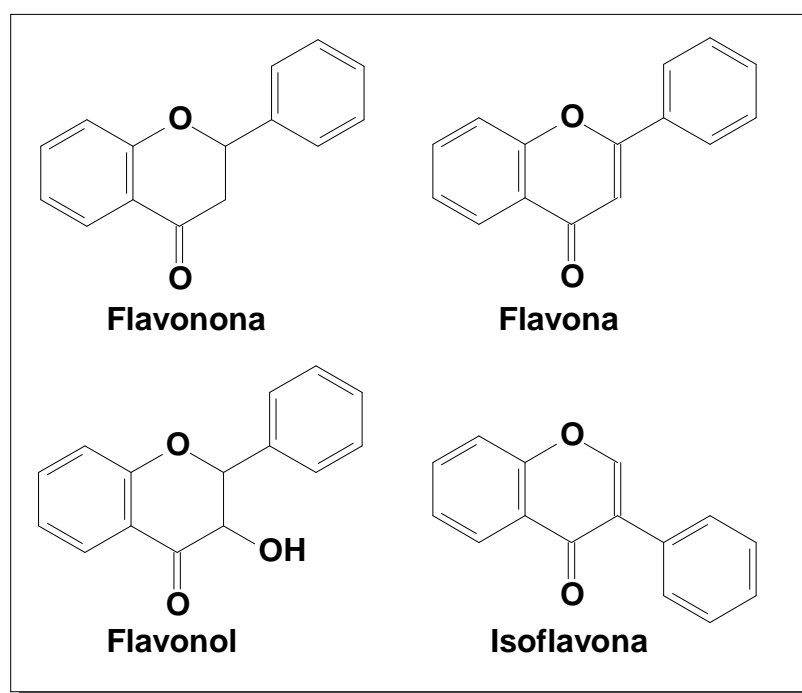


Figura 1: Exemplos de Flavonóides

A molécula básica de um flavonóide possui três anéis, sendo dois aromáticos, formando um esqueleto carbônico de 15 átomos, numa estrutura classificada como benzo- γ -pirona. Os dois anéis aromáticos são denominados A e B, e entre ambos é formado por uma estrutura de três carbonos que gera o ciclo do anel C, mostrado na Figura 2¹⁵⁻¹⁸.

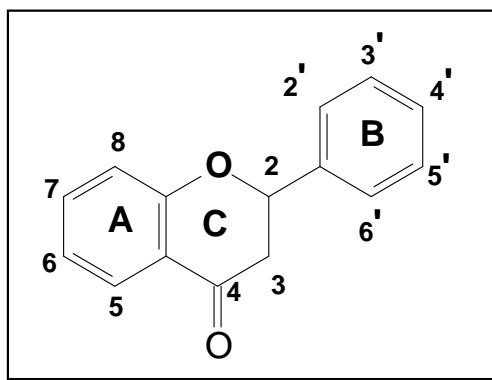


Figura 2: Estrutura e numeração básica de um flavonóide

Alguns flavonóides também são reconhecidos pelo seu valor nutricional, fazendo parte da dieta humana há muito tempo, apresentando baixa toxicidade no organismo¹⁶ e benefícios medicinais nas atividades antioxidantes, anti-câncer, *diabetes mellitus*, alergias e úlceras pépticas^{15,19,20}.

Estes compostos exibem uma grande variedade de funções na fisiologia, bioquímica e ecologia de plantas, como moléculas protetoras na formação de radicais livres por ação da luz UV-B, descolorimento das flores ou defesa contra agressores na ação eficiente contra crescimento de fungos^{15,21}. Uma vez que estas moléculas são bem pouco palatáveis causam repugnância alimentar em animais, sendo então usados como proteção contra várias espécies^{22,23}.

Testes enzimáticos realizados junto ao Laboratório de Química de Proteínas do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, mostraram que os flavonóides quercitina e rutina foram capazes de produzir uma ótima inibição da fosfolipase A2 isolada do veneno de *Crotalus durissus cascavella* (cobra cascavel)²⁴, e vários trabalhos já demonstraram que os flavonóides têm capacidade de inibir tipos diferentes de PLA2^{13,21,25}.

1.3 Chalconas

A estrutura básica de uma chalcona é 1,3-difenil-propenona como mostrado na Figura 3. Sendo a numeração adotada pela IUPAC, são importantes precursores biológicos para a formação dos flavonóides²⁶. As chalconas têm uma atividade biológica diversificada dependendo do grupo que substitui os hidrogênios dos anéis aromáticos, incluindo atividades anti-câncer, antiinflamatória e antimalárica²⁷.

Algumas atividades farmacológicas das chalconas foram estudadas isolando uma fração rica em tanino e outra em chalcona da entrecasca da espécie *Myracrodruon urundeuva* mais conhecida como aroeiras do sertão, encontrando atividades antiinflamatórias, cicatrizantes, antihistamínico e analgésico²⁸.

Estudos realizados pelo Departamento de Química e Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina, indicam que diferentes tipos de chalconas derivadas da 2,4,6 – trimetoxi-acetofenona inibem a produção de óxido nítrico (NO) vinculado aos processos inflamatórios²⁴.

Sendo assim há um enorme interesse em sintetizar chalconas não só como caminho para as flavonas, mas também realizar diferentes testes de atividade biológica.

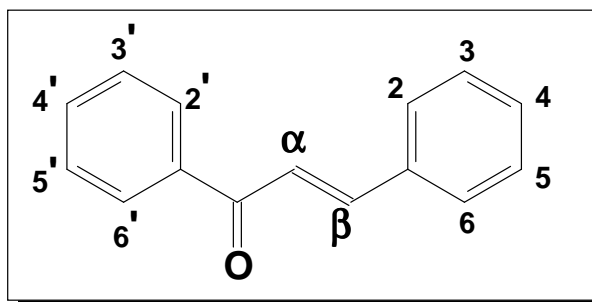


Figura 3: Estrutura geral do grupo chalcona

1.4 A Enzima Fosfolipase A2

As fosfolipases apresentam-se com diferentes massas molares, podendo estar presentes, entre outras ocorrências, no suco gástrico de mamíferos, veneno de serpentes, abelhas e escorpiões e são divididas em várias classes de acordo com sua seqüência de aminoácidos e arranjo das pontes de dissulfetos²⁹.

Os diversos tipos de fosfolipases isoladas ou obtidas pela comparação das seqüências gênicas, são atualmente divididas em pelo menos dez classes e várias subclasses dependendo do critério usado, englobando proteínas com tamanhos variando de 13 a 100 kDa e 5 a 8 pontes dissulfetos, que podem necessitar ou não de íons Ca^{+2} . De modo geral apresentam em seu sítio ativo um par de aminoácidos Histidina 48 – Aspartina 49 e, quando necessário, um átomo de cálcio complexado em um local chamado alça de cálcio, ambos responsáveis pela ação catalítica^{3,30,31}.

Se forem focalizados apenas seus efeitos biológicos, sem a preocupação da análise estrutural, pode-se dizer que existem três grupos principais: as PLA2 secretadas (sPLA2), as citossólicas (cPLA2) e a intracelular independente de Ca^{+2} (iPLA2)^{32,33}. O maior número de pesquisas referente às ações da PLA2 ocorre nas pancreáticas bovinas e porcinas. Estas fosfolipases são inseridas tradicionalmente nos grupos I e II, respectivamente, e são caracterizadas como fosfolipases secretadas (sPLA2). No sítio catalítico dos dois grupos existe a presença de um par Histidina-Aspartina (His-Asp) onde ocorre a quebra do fosfolipídio³⁴⁻³⁶.

Vários trabalhos já mostraram que as enzimas dos grupos I e II das fosfolipases A2 (PLA2) têm capacidade de catalisar a hidrólise de ligações éster dos fosfolipídeos celulares, liberando o ácido araquidônico que servirá de substrato para formar mediadores químicos associados aos processos inflamatórios^{3,30,37,38}.

1.5 Vitamina E

Chandra et al., em 2002, cristalizaram um complexo formado pela PLA2 de *Vipera russelli* (víbora russel) e a vitamina E (α – tocoferol - α TF). Neste trabalho os autores verificaram que o α TF é um potente inibidor competitivo da PLA2 de *Vipera russelli*. Eles também verificaram que a hidroxila fenólica da vitamina E dentro do complexo interage por pontes de hidrogênio com os aminoácidos Asp49 e His48 (responsáveis pela atividade catalítica da enzima) e que a cadeia lateral hidrofóbica da vitamina E se posiciona em um canal hidrofóbico adjacente à região catalítica proporcionando assim, uma maior interação entre a vitamina e a enzima, inibindo, portanto, o acesso dos fosfolipídios ao sítio catalítico¹². A estrutura da vitamina E está mostrada na Figura 4.

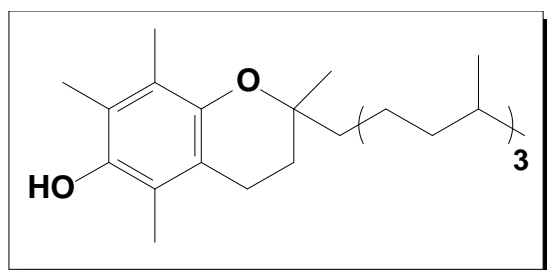


Figura 4: Estrutura da vitamina E

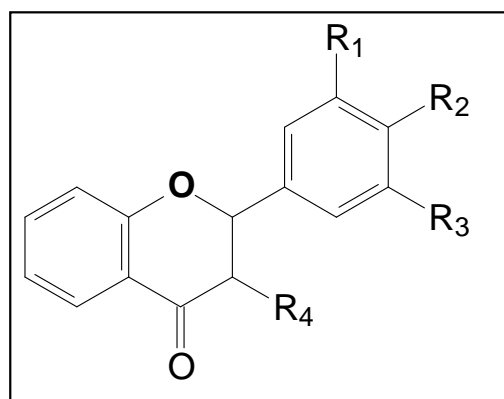


Figura 5: Estrutura geral de um flavonóide

A observação da estrutura da vitamina E (Figura 4) e da estrutura geral de um flavonóide (Figura 5), revela uma boa aproximação estrutural.

Partindo da estrutura básica mostrada na Figura 5, os dois anéis conjugados poderiam se posicionar dentro do sítio catalítico de forma semelhante aos anéis condensados da vitamina E. Mais ainda, caso sejam feitas substituições nos grupos nas posições R₁, R₂, R₃, R₄ (Figura 5) por grupos alquilas longos ou ramificados (alta

lipofilicidade), isto poderia ajudar a aumentar a eficiência da ação inibidora dos flavonóides sobre as diversas PLA2 dos grupos I e II, pois estes grupos poderiam se posicionar na região do canal hidrofóbico enzimático, aumentando as interações favoráveis com conseqüente aumento da estabilidade do complexo, o que faria o flavonóide se tornar um melhor inibidor da enzima.

As posições R₁, R₂, R₃ (Figura 5) foram escolhidas por estarem colocadas no anel aromático unido por ligação simples ao núcleo benzopiranona do flavonóide, podendo permitir a movimentação do grupo alquil substituído de modo a melhorar sua interação com o canal hidrofóbico das PLA2. A posição R₄ (Figura 5) foi escolhida devido à semelhança estrutural com a cadeia hidrofóbica da vitamina E (Figura 4).

1.6 *Microondas*

Durante a segunda guerra mundial cientistas britânicos desenvolveram um dispositivo que gerava microondas chamado magnetron, sendo este, usado como componente do radar na detecção de aeronaves inimigas. Na busca por produzir magnetron em larga escala, os britânicos encontraram o engenheiro Percy L. Spencer (1894-1970) da companhia Raytheon, que apresentou uma solução não só para a fabricação do magnetron como fez algumas mudanças no aparelho. Em 1945 Spencer notou que poderia usar radiação eletromagnética para aquecer alimentos, em 1947 a Raytheon apresentou o primeiro forno de microondas chamado de “Radarange”, com um peso de 340Kg e 1,5m de altura, refrigerado a água³⁹.

Na década de 60 foi lançado o primeiro forno de microondas com as dimensões atuais que são utilizados até os dias de hoje no preparo ou aquecimento de alimentos. As microondas em química analítica vêm sendo usadas desde a década de 70, na digestão de

amostras⁴¹. Os primeiros relatos de utilização do forno de microondas em síntese orgânica foram em 1986 por Gedye e Guigere⁴⁰.

O funcionamento de um forno de microondas nas reações químicas é função da variação do campo eletromagnético causando o aquecimento por dois mecanismos principais: polarização dipolar e condução iônica. Estes fenômenos são dependentes da habilidade do material específico (solvente ou reagente)⁴¹ em absorver energia eletromagnética.

As reações realizadas usando aquecimento convencional com uma fonte de calor externo (por exemplo, um banho de óleo), é um método que depende da condutibilidade térmica dos vários materiais que devem ser penetrados. Por outro lado, a radiação de microondas produz o aquecimento interno eficiente pelo acoplamento direto da energia de microondas com as moléculas (solventes, reagentes, catalisadores) que estão na mistura da reação, como mostra a Figura 6⁴²⁻⁴⁴.

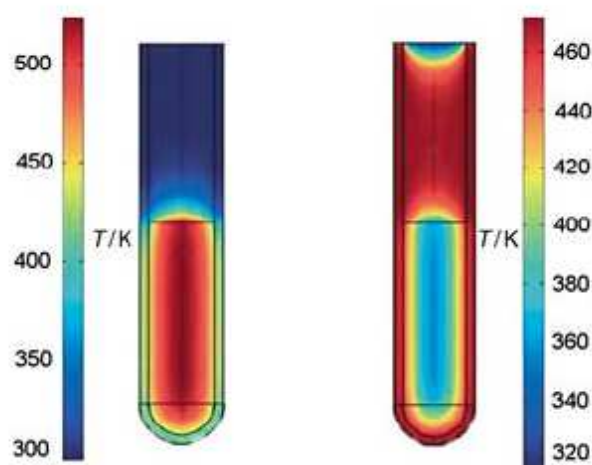


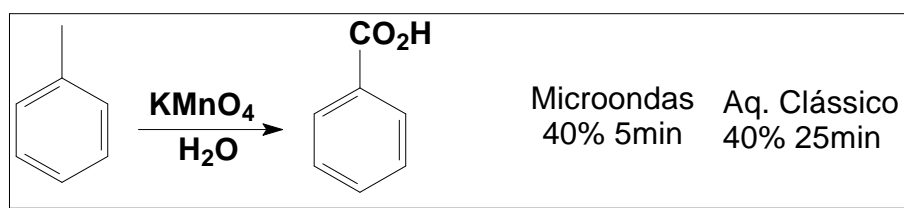
Figura 6: Diferença de temperatura promovida pelo microondas (esquerda) contra o aquecimento promovido pelo banho de óleo (direita).

A radiação de microonda aumenta a temperatura interna visto que no tubo com banho de óleo, a mistura da reação em contato com a parede do recipiente é aquecida primeiramente⁴¹.

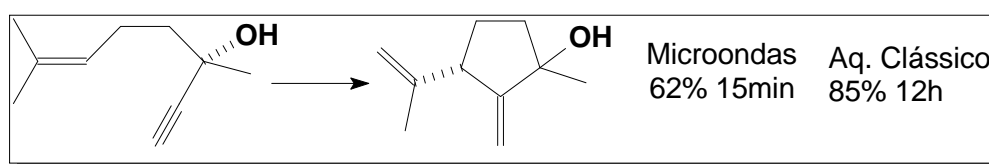
No século XXI, é imprescindível a busca por métodos de síntese que gerem a menor quantidade de subprodutos, aumentando a economia de átomos e preservando o meio ambiente. Assim, de 1986 até hoje vários trabalhos foram desenvolvidos utilizando microondas como fonte de aquecimento principalmente porque sua utilização minimiza a formação de produtos indesejáveis e diminui o tempo de reação⁴⁵⁻⁴⁸.

1.6.1 Utilização do Forno de Microondas

Vários trabalhos demonstraram reações envolvendo microondas para a obtenção de moléculas, onde se varia às condições de reação como pressão, temperatura e potência. Os primeiros trabalhos publicados em 1986 por Gedye e Guigere foram apenas para comparar tempo de reação (Esquema1/2)⁴⁰.

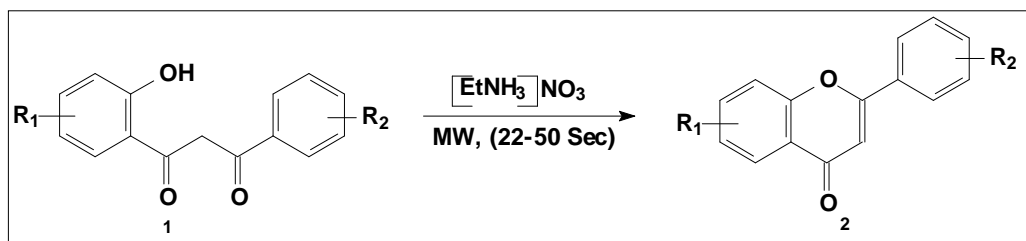


Esquema 1: Reação feita em microondas por Gedye.^{40a}



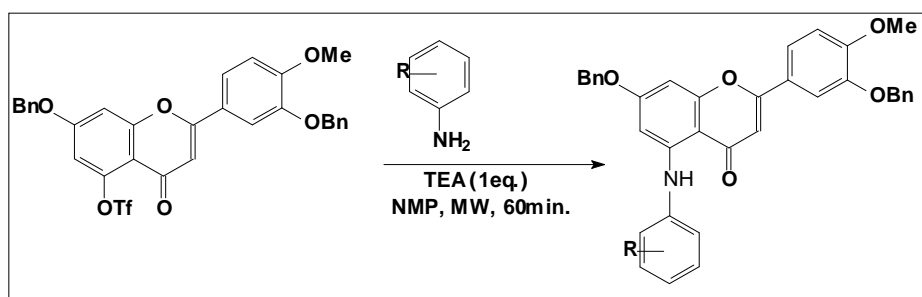
Esquema 2: Reação feita em microondas por Guigere.^{40b}

Flavonas e cromonas foram sintetizadas usando irradiação de microondas com aplicação de líquidos iônicos com mostra o Esquema 3⁴⁴.



Esquema 3: Síntese de flavonas utilizando líquido iônico sob irradiação de microondas.

Recentemente foram relatadas sínteses de aminoflavonas por irradiação de microondas. Pesquisadores mostraram um método eficiente de introduzir um grupo amino diretamente no núcleo das flavonas com rendimentos de 70% a 90% (Esquema 4)⁴⁹.



Esquema 4: Adição do grupo amina em Flavonas.

A radiação de microonda é usada para uma variedade de reações orgânicas, pois são mais rápidas com uma síntese mais limpa e muitas vezes aumentando o rendimento do produto desejado.

2 OBJETIVOS

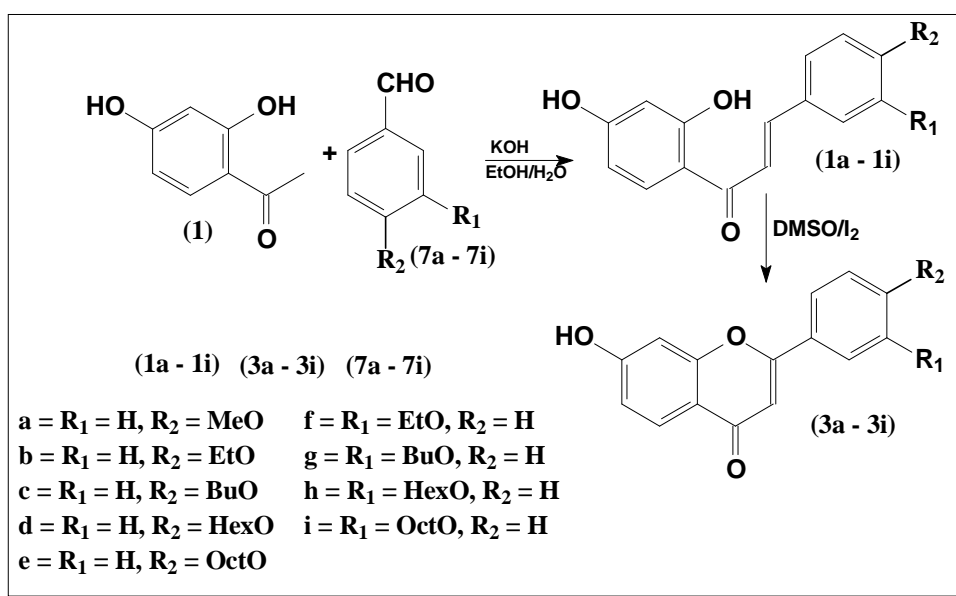
Sintetizar hidroxichalconas e hidroxiflavonas com o método convencional e em microondas, comparando os métodos e verificando qual é mais eficaz. As hidroxichalconas e hidroxiflavonas serão utilizadas como compostos modelo na inibição da atividade da fosfolipase A2 e em testes de atividades anti-câncer.

3 METODOLOGIA

A rota sintética proposta para os grupos das chalconas e flavonas está mostrada no Esquema 5.

A biblioteca será formada por nove chalconas e nove flavonas derivadas da resacetofenona (**1**), somente substituindo os R₁ e R₂ das moléculas derivadas do *p*-hidroxi-benzaldeído e *m*-hidroxi-benzaldeído (**7a – 7i**) conforme está descrito no Esquema 5.

Outros derivados poderão ser obtidos uma vez que a metodologia esteja otimizada, permitindo a síntese de produtos com as hidroxilas funcionalizadas (alquiladas, acetiladas, etc.) diminuindo/adequando a hidrofilicidade/hidrofobicidade destes substratos, gerando uma nova biblioteca de compostos de maneira rápida e eficaz.

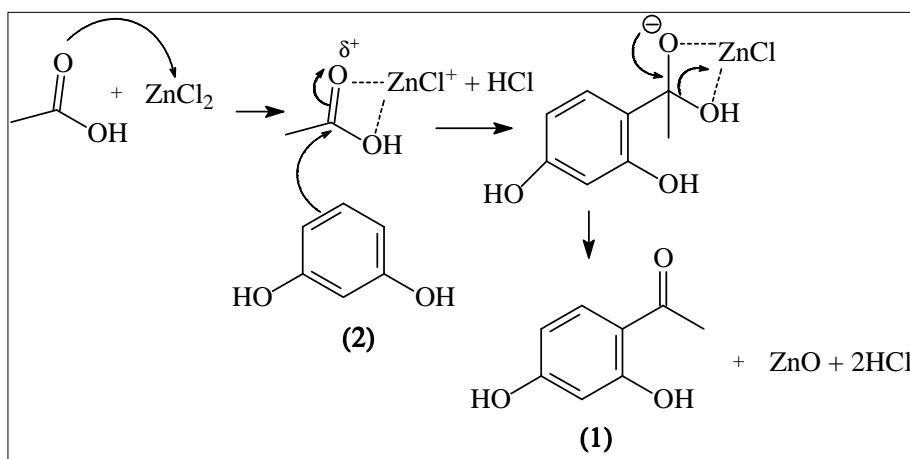


Esquema 5: Rota para obtenção das chalconas e flavonas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese da 2,4-Dihidroxi-Acetofenona⁴⁵

A 2,4-dihidroxi-acetofenona, chamada comercialmente de resacetofenona (**1**), foi sintetizada pela acilação do resorcinol (**2**) com cloreto de zinco em ácido acético, conhecida como reação de Gatterman, conforme o Esquema 6.



Esquema 6: Obtenção da resacetofenona (**1**).^{45,50}

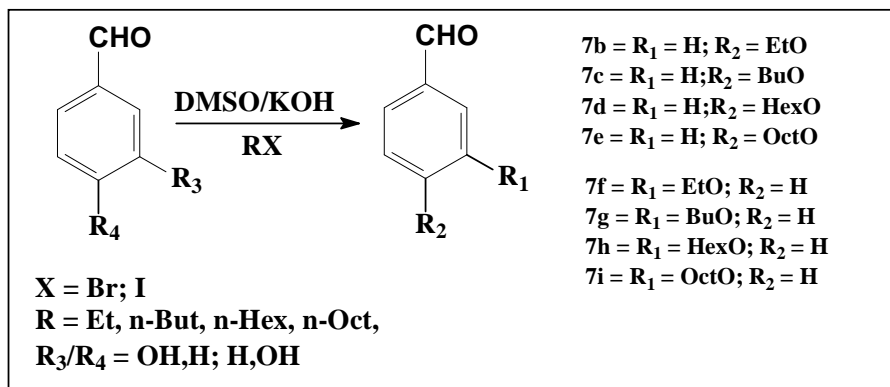
A reação de acilação do 2,3-dihidroxi-benzeno (**2**), para a obtenção da resacetofenona (**1**), ocorre através de uma orientação das hidroxilas fenólicas. A hidroxila é um grupo ativador do anel e forte orientador para as posições *orto-para* do anel aromático, sendo assim as hidroxilas na posição 2 e 3 do resorcinol (**2**) orientam a entrada do radical acila nas mesmas posições no anel aromático levando a formação da resacetofenona (**1**) como produto majoritário com rendimento de 75%.

A resacetofenona (**1**) foi caracterizada através de análises de RMN de ¹H, e RMN de ¹³C, em acetona-d₆. No espectro de RMN de ¹H em 12,74ppm e 9,44ppm aparecem

respectivamente simpleto das hidroxilas nas posições 2 e 4 do anel aromático, em 7,76ppm aparecem um duplete referente a 1H aromático, que esta mais próximo a carbonila, em 6,43ppm aparece um duploduplete de 1H aromáticos acoplando em posição meta com $J=2,40\text{Hz}$, em 6,41 aparece um duplete também de 1H aromático. Expectros de RMN de ^1H e ^{13}C nas páginas 70 e 71.

4.2 Modificação dos Benzaldeídos (7b – 7i)⁵¹

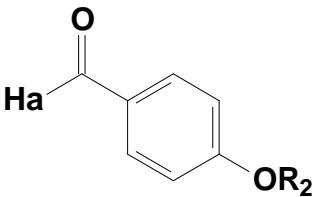
O *p*-hidroxi-benzaldeído e *m*-hidroxi-benzaldeído, foram modificados por uma reação de substituição dos hidrogênios fenólicos usando hidróxido de potássio em dimetil sulfóxido como mostra o Esquema 7.



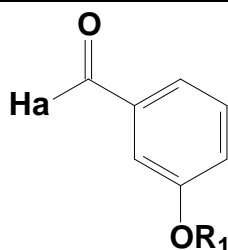
Esquema 7: Síntese dos derivados do *p*-hidroxi-benzaldeído e *m*-hidroxi-benzaldeído.

As moléculas derivadas do *p*-hidroxi-benzaldeído e *m*-hidroxi-benzaldeído (7b–7i), foram caracterizadas através de análise de RMN de ^1H e de ^{13}C , interpretados na Tabela 1.

Tabela 1: Interpretação espectroscópica de RMN de ^1H dos derivados do benzaldeído.

		7b = R₂ = n-etil 7c = R₂ = n-butil 7d = R₂ = n-hexil 7e = R₂ = n-octil	
	Ha s, 1H	R ₂ (δ /ppm); (<i>J</i> /Hz)	Rend (%)
<i>p</i>-etoxi-benzaldeído	9,88ppm	1,45 t, 3H (CH ₃ etil) <i>J</i> =7,0; 4,12	78
(7b) espectros págs. 72/73		q, 2H (CH ₂ etil) <i>J</i> =7,0.	
<i>p</i>-butoxi-benzaldeído	9,88ppm	0,98 t, 3H (CH ₃ butil) <i>J</i> =7,4;	70
(7c) espectros págs.74/75		1,50-1,78 m, 4H (CH ₂ butil); 4,04 t, 2H (CH ₂ butil) <i>J</i> =6,52.	
<i>p</i>-hexoxi-benzaldeído	9,88ppm	0,84-1,89 m, 8H (CH ₂ hexil);	63
(7d)		4,03 t, 2H (CH ₂ hexil) <i>J</i> =6,52.	
<i>p</i>-octoxi-benzaldeído	9,87	0,89 t, 3H (CH ₃ octil) <i>J</i> =7,0;	63
(7e)		1,26 m, 12H (CH ₂ octil); 4,03 t, 2H (CH ₂ octil) <i>J</i> =6,56.	

-- continuação da tabela 1 --



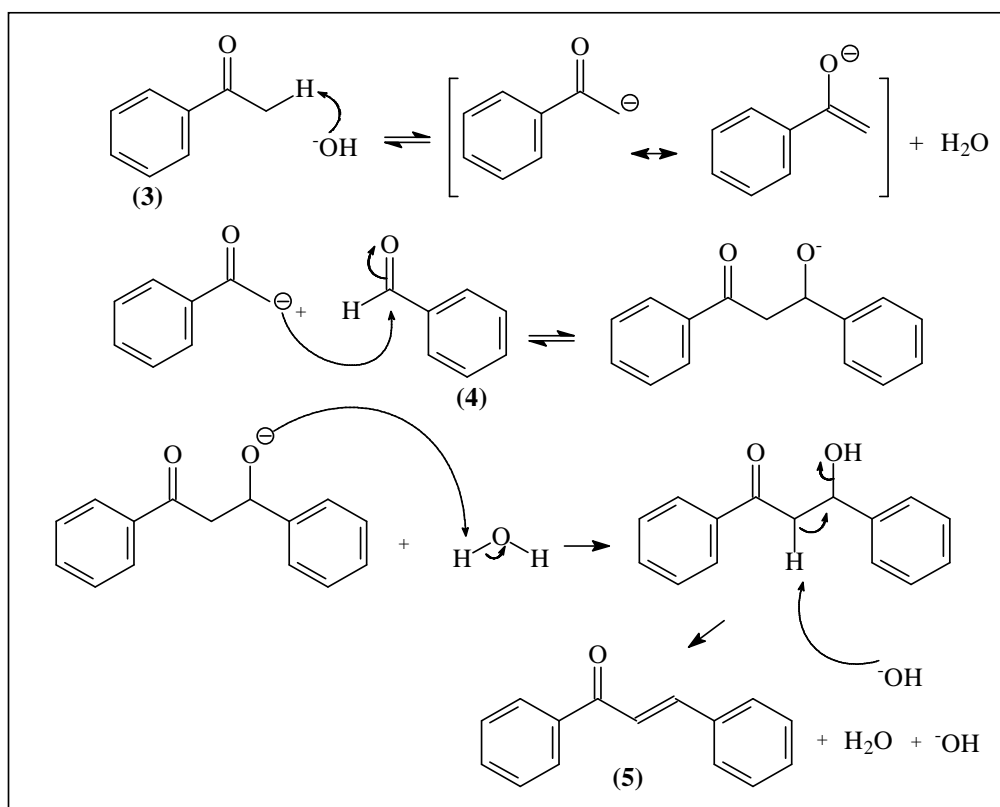
7f = R₁ = n-etil
 7g = R₁ = n-butil
 7h = R₁ = n-hexil
 7i = R₁ = n-octil

	Ha s, 1H	R ₁ (δ /ppm); (J /Hz)	Rend. (%)
<i>m</i>-etoxi-benzaldeído	9,9ppm	1,43 t, 3H (CH ₃ etil) <i>J</i> =6,98;	70
(7f) espectros págs. 76/77		4,08 q, 2H (CH ₂ etil) <i>J</i> =6,99.	
<i>m</i>-butoxi-benzaldeído	9,9ppm	0,91 t, 2H (CH ₂ butil) <i>J</i> =7,32;	69
(7g) espectros págs. 78/79		1,78 m, 4H (CH ₂ butil); 3,46 t, 3H (CH ₃ butil) <i>J</i> =6,63; 3,96- 4,01 dt, 2H (CH ₂ butil) <i>J</i> =6,49.	
<i>m</i>-hexoxi-benzaldeído	9,9ppm	1,25 t, 3H (CH ₃ hexil) <i>J</i> =7,11;	64
(7h)		1,34-1,7 m, 10H (CH ₂ hexil); 3,95 t, 2H (CH ₂ hexil) <i>J</i> =6,49.	
<i>m</i>-octoxi-benzaldeído	9,9ppm	0,89 t, 3H (CH ₃ octil) <i>J</i> =7,0;	62
(7i)		1,12-2,05 m, 12H (CH ₂ octil); 4,0 t, 2H (CH ₂ octil) <i>J</i> =6,55.	

As reações de modificação do *p*-hidróxi-benzaldeído (7b – 7e) e *m*-hidroxi-benzaldeído (7f – 7i), foram feitas de acordo com a literatura^{50,51}.obtendo os mesmos resultados de caracterização e semelhança em rendimentos. A molécula 7a não consta na tabela por ser um reagente comercial o *p*-metoxi benzaldeído.

4.3 Síntese da Chalcona

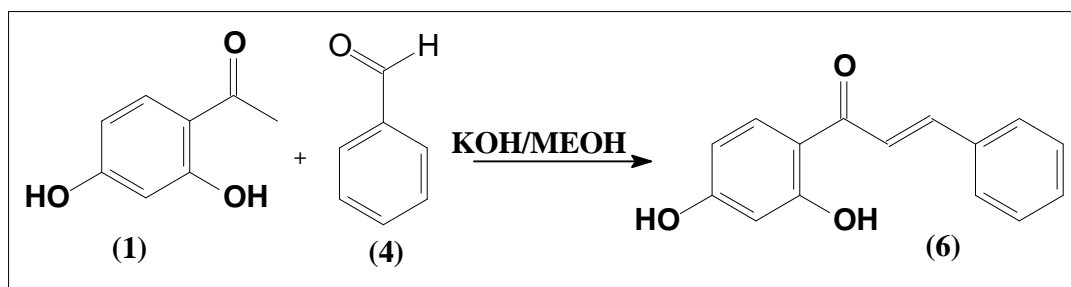
Na síntese da chalcona foi usada a reação de condensação aldólica, entre acetofenona (**3**) e o benzaldeído (**4**), como base foi usado hidróxido de sódio como mostra o Esquema 8.



Esquema 8: Síntese da chalcona (**5**)⁵².

A chalcona (**5**) foi caracterizada através de análises de RMN de ^1H , e RMN de ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H , em 8,03ppm e 7,98ppm multipeto de 1H referente à CH aromático; e em 7,63 até 7,35ppm multipeto de 9H de CH aromático, com deslocamento em 7,8ppm um dupeto de 2H da dupla ligação com constante de acoplamento de 15,70Hz, característica de hidrogênios acoplado com estereoquímica E.

4.4 Obtenção da 2,4-Dihidroxi-Chalcona⁵³



Esquema 9: Síntese da 2,4-dihidroxi chalcona (6).

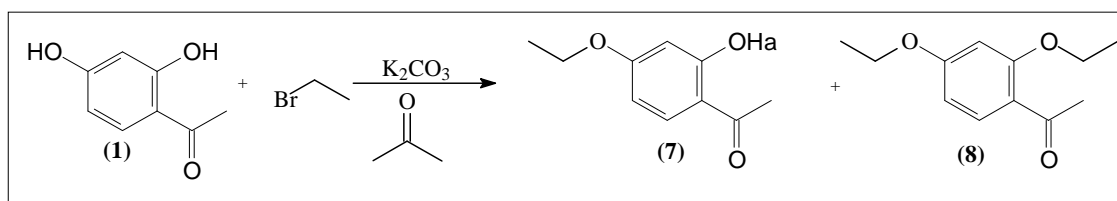
A 2,4-dihidroxi-chalcona (6), foi preparada partindo da 2,4-dihidroxi-acetofenona (1), com benzaldeído (4) com 4 equivalentes de hidróxido de potássio, em metanol. Durante a reação esperava-se uma cor amarela ou até mesmo a precipitação do produto desejado, mas logo no início ficou totalmente preta. A reação foi acompanhada por placas cromatográficas de sílica durante 24 horas e não foi observada a formação do produto esperado. Quando o produto da reação foi extraído e filtrado em sílica gel no modo flash e por análise de RMN (^1H , ^{13}C), foi possível ver no espectro somente os sinais referentes aos reagentes de partida sem a formação do produto esperado.

Variando fatores como atmosfera inerte, aquecimento, equivalentes de base e outras bases, não foi observado a formação do produto desejado.

Observou-se que poderia ser a hidroxila da posição 4 da resacetofenona (1), que dificultava a formação do produto desejado, para comprovar tal feito foi realizado um teste com a hidroxila 4 da resacetofenona (1) etoxilada descrita no item 4.5.

4.5 Síntese da 2-Hidroxi-4-Etoxi-Acetofenona (8)

Partindo da resacetofenona (**1**), foi feita a reação de obtenção do éter da hidroxila 4, usando como agente alquilante o brometo de etila em acetona e carbonato de potássio (K_2CO_3), conforme o Esquema 10, formando dois produtos: a 2-hidroxi-4-etoxi-acetofenona (**7**) com rendimento de 65% e a 2,4-dietoxi-acetofenona (**8**) com rendimento de 35%, separados por coluna cromatográfica de sílica no modo “flash” usando como fase móvel hexano/acetato de etila (2:1), após concentrados os solventes dos produtos em rotaevaporador obtendo somente os produtos separados que foram secos em bomba de alto vácuo e caracterizados através de análises de RMN de 1H , e RMN de ^{13}C . A molécula 2-hidroxi-4-etoxi-acetofenona (**7**) está interpretado na Tabela 2:



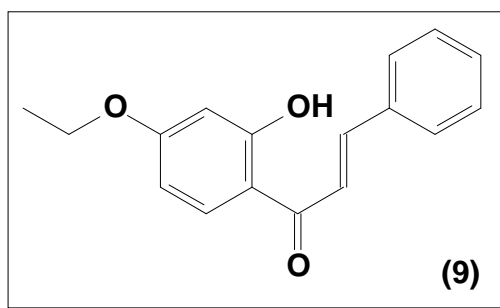
Esquema 10: Reação de obtenção do éter das hidroxilas da resacetofenona (**1**).

Esta reação foi realizada com o objetivo de analisar a reação de formação da chalcona descrita no item 4.3, mas com a hidroxila na posição 4 da resacetofenona (**1**) protegida, como mostra a molécula (**7**), a reação de obtenção da chalcona com a hidroxila da resacetofeno (**1**) protegida é discutida no item 4.6.

Tabela 2: Interpretação dos resultados da 2-hidroxi 4-etoxi acetofenona (**7**).

δ /PPM		J /Hz
1,431	t, 3H (CH ₃ etil)	$J = 7,045$
2,551	s, 3H (CH ₃ acetil)	
4,064	q, 2H (CH ₂ etil)	$J = 7,045$
6,395	d, 1H (CH aromático)	$J = 2,492$
6,428	dd, (CH aromático)	$J = 2,492$
7,618	d, 1H (CH aromático)	$J = 8,849$
12,756	s, 1H (OH) (Ha)	

4.6 Síntese da 2-Hidroxi-4-Etoxi-Chalcona

Figura 7: Estrutura da 2-hidroxi-4-etoxi-chalcona (**9**).

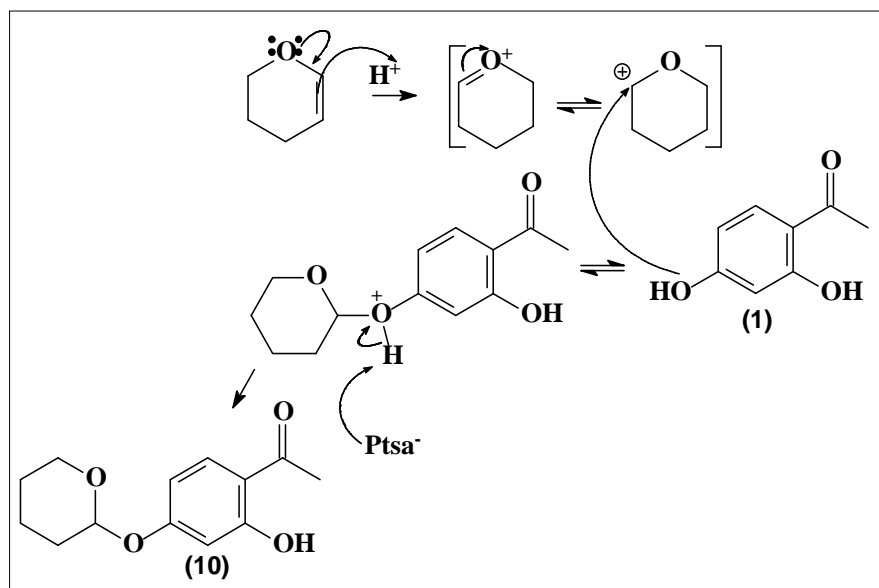
A 2-hidroxi-4-etoxi-chalcona (**9**) (Figura 7), foi preparada partindo da 2-hidroxi-4-etoxi-acetofenona (**7**) (Esquema 10), com benzaldeído (**4**), em metanol com 4 equivalentes de hidróxido de potássio. Observa-se, que a hidroxila da posição 4 da 2,4-dihidroxi-acetofenona (**1**) estando protegida ocorre a formação da chalcona (**9**). A reação foi neutralizada e a fase orgânica extraída, foi filtrado o produto em sílica gel e caracterizado através de análises de RMN de ¹H. No espectro de RMN de ¹H, em 1,43ppm há um tripleto

de 3H da metila do grupo etil com $J=7\text{Hz}$, em 4,09ppm aparece um quarteto referente ao grupo CH_2 da etila com $J=7\text{Hz}$ com deslocamento em 6,5-6,44ppm, 7,44-7,40ppm e 7,66–7,63ppm multipletos de 6H aromáticos, com deslocamento em 7,82ppm mostra um duplete com $J=8,9\text{Hz}$ de 1H aromático, com deslocamento em 7,88ppm e 7,57ppm com $J=15,5\text{Hz}$ dupletos dos 2 hidrogênios da dupla ligação característicos de hidrogênios em geometria trans.

4.7 Proteção da 2,4-Dihidroxi-Acetofenona⁵⁴

Nas sínteses descritas nos itens 4.4 e 4.6, observou-se a necessidade de proteger a hidroxila na posição 4 da resacetofenona (**1**) para a formação da chalcona, independente do tipo de grupo protetor. Para este fim, neste caso, foi utilizado o 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP) como grupo protetor.

A proteção da resacetofenona (**1**) está ilustrada no Esquema 11.



Esquema 11: Proteção da hidroxila 4 da resacetofenona (**1**).

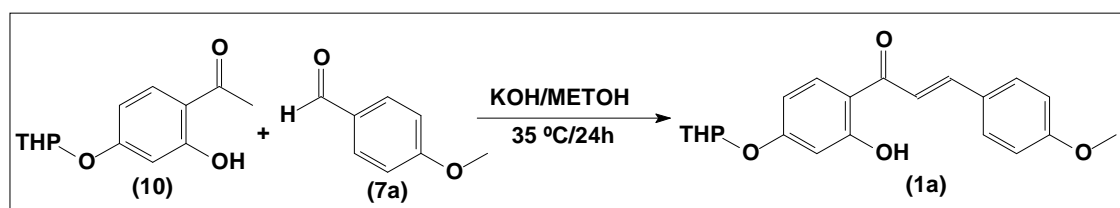
Nesta reação foi usado como catalisador, o ácido *p*-tolueno sulfônico (PTSA), em diclorometano. Depois de 24 horas, à temperatura ambiente, a mesma foi extraída, filtrada em sílica no modo “flash” e recristalizada em metanol, com rendimento de 75%.

O produto (**10**) foi caracterizado através de análises de RMN de ^1H . No espectro de RMN de ^1H em 12,62ppm indica um singlete de 1H da hidroxila da posição *orto*, em 7,64ppm um duplete referente a 1H aromático com $J=8,8\text{Hz}$, com deslocamento em 7,58ppm encontra-se um duploduplete com $J=2,43\text{Hz}$ de 1H aromático, em 6,62ppm outro duplete com $J=2,34\text{Hz}$ de 1H aromático, na região de 5,49ppm multiplete de 1H do THP, de 3,53ppm a 3,92ppm multipletos de 2H do THP, em 2,56ppm um singlete referente a 3H da metila da acetofenona, entre 1ppm e 2ppm multipletos de 6H do THP. Espectros nas páginas 80/81

Com o grupo protetor THP no lugar do hidrogênio pode ser feito a reação de obtenção da chalcona sem levar o produto à oxidação.

4.8 Obtenção das Chalconas Derivadas da Resacetofenona (**10**) no Método Convencional⁵¹

A primeira chalcona sintetizada foi a 2-hidroxi-4-tetraidropiranil-fenil-4-metoxi-propenona (**1a**) mostrada no Esquema 12.



Esquema 12: Síntese da 2-hidroxi-4-tetraidropiranil-fenil-4-metoxi-propenona (**1a**).

A reação foi feita misturando a resacetofenona protegida (**10**) com *p*-metoxibenzaldeído (**7a**), usando 20 equivalentes de hidróxido de potássio em metanol e deixando a mistura agitar por 24 horas a uma temperatura de 35 °C em atmosfera inerte, após, a reação foi retirada do balão sendo jogada em gelo formando um precipitado amarelo que foi filtrado e caracterizado através de análises de RMN de (^1H ^{13}C). No espectro de ^1H observa-se de 1,50ppm a 2,10ppm multipletos de seis hidrogênios referentes aos grupos CH_2 do THP mostrados na Figura 8 como Ha, de 3,54ppm a 3,70ppm encontra-se multipletos de mais dois hidrogênios de um grupo CH_2 do THP (Figura 8, Hb), em 3,85ppm um sinpleto dos hidrogênios da metoxila (Hc), em 5,50ppm multiplete de um hidrogênio do grupo cetral do THP (Hd), em 6,60ppm um duploduplete de um hidrogênio aromático (He) com constantes de $J_1=2,45\text{Hz}$ e $J_2=8,90\text{Hz}$, em 6,66ppm aparece duplete referente a um hidrogênio aromático (Hf) com constante de $J=2,40\text{Hz}$, na região de 6,93ppm e 7,60ppm os dupletos do anel aromático para substituído (respectivamente Hg, Hg', Figura 8) com costante de $J=8,80\text{Hz}$, em 7,83ppm um duplete referente a outro hidrogênio aromático (Hh) com constante de $J=8,97\text{Hz}$, na região de 7,45ppm e 7,85ppm observa-se os dupletos referente aos hidrogênios (respectivamente Hi, Hi', Figura 8) da dupla ligação com uma constante de $J=15,40\text{Hz}$ característica de acoplamento em *trans*, em 13,41ppm aparece um sinpleto referente a o hidrogênio (Hj) da hidroxila fenólica. Está chalcona teve um rendimento de 74%. Espectros nas páginas 82/83/84.

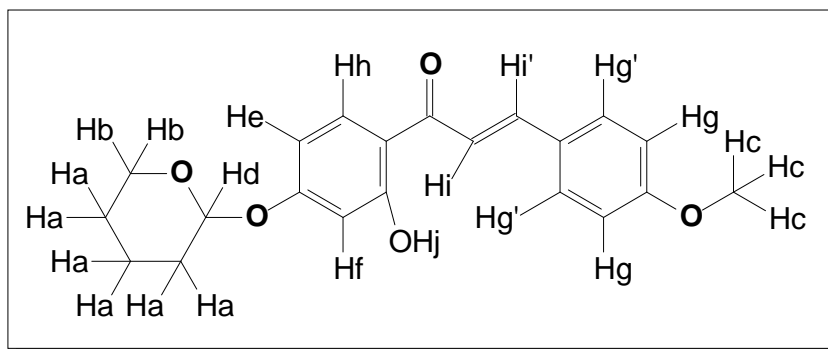


Figura 8: Representação dos hidrogênios do espectro de RMN de ^1H .

As chalconas **1a-1i**, mostradas na Figura 9, foram derivadas da resacetofenona protegida (**10**) com os aldeídos **7a – 7i** como mostra o Esquema 12 com a síntese da 2-hidroxi-4-tetraidropirânil-fenil-4-metoxi-propenona (**1a**).

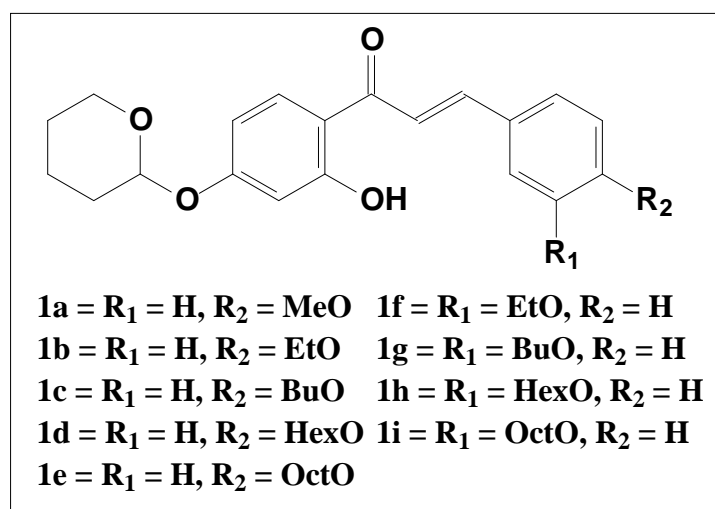
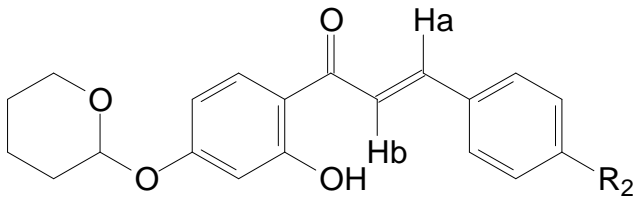


Figura 9: Chalconas obtidas a partir da resacetofenona protegida (**10**).

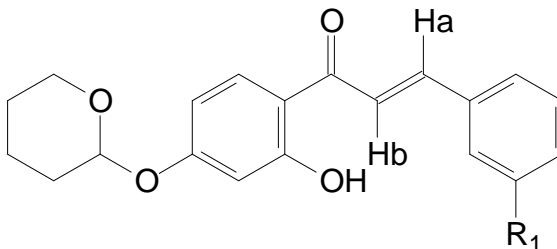
Foram sintetizadas por reação de condensação aldólica usando como base o hidróxido de potássio em metanol e todas mantendo os mesmo parâmetros de temperatura e atmosfera inerte obtendo rendimentos de: **1b** = 71%, **1c** = 69%, **1d** = 81%, **1e** = 76%, **1f** = 36%, **1g** = 62%, **1h** = 74%, **1i** = 70%. Todas as chalconas foram caracterizadas através

de análises de RMN de ^1H , e RMN de ^{13}C . Os espectros de RMN de ^1H estão interpretados na Tabela 3, mostrando a mudança de R_1 e R_2 na cadeia lateral das chalconas **1a** - **1i**.

Tabela 3: Interpretação espectroscópica dos espectros de RMN de ^1H das chalconas **1a-1i**.

 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 20px;"> <p>1a = $\text{R}_2 = \text{MeO}$</p> <p>1b = $\text{R}_2 = \text{EtO}$</p> <p>1c = $\text{R}_2 = \text{BuO}$</p> <p>1d = $\text{R}_2 = \text{HexO}$</p> <p>1e = $\text{R}_2 = \text{OctO}$</p> </div>			
	Ha (δ /ppm); (J /Hz)	Hb (δ /ppm); (J /Hz)	R_2 (δ /ppm); (J /Hz)
1a	7,86 d, $J=15,40$	7,46 d, $J=15,40$	3,85 s 3H (OCH ₃)
1b	7,85 d, $J=15,40$	7,45 d, $J=15,40$	1,44 t, 3H (CH ₃ etil) $J=7,04$, 07; q, 2H (CH ₂ etil) $J=7,0$
1c	7,86 d, $J=15,40$	7,45 d, $J=15,40$	0,98 t, 3H (CH ₃ butil); 1,39 m, 4H (CH ₂ butil); 4,01 t, 2H (CH ₂ butil) $J=6,45$
1d	7,86 d, $J=15,40$	7,45 d $J=15,40$	0,91 t, 3H (CH ₃ hexil) $J=6,70$; 1,17 m, 8H (CH ₂ hexil); 4,0 t, 2H (CH ₂ hexil) $J=6,51$
1e	7,86 d, $J=15,40$	7,45 d, $J=15,40$	0,89 m, 3H (CH ₃ octil); 1,57 m, 12H (CH ₂ octil, THP); 4,0 t, 2H (CH ₂ octil)

-- continuação da tabela 3 --

 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> <p>1f = R₁ = EtO</p> <p>1g = R₁ = BuO</p> <p>1h = R₁ = HexO</p> <p>1i = R₁ = OctO</p> </div>			
	Ha (δ /ppm); (J /Hz)	Hb (δ /ppm); (J /Hz)	R ₁ (δ /ppm); (J /Hz)
1f	7,55 d J=15,40	7,83 d, J=15,40	1,44 t, 3H (CH ₃ etil) J=7,0,07; q, 4.0 2H (CH ₂ etil) J=7,0
1g	7,55 d, J=15,40	7,84 d, J=15,40	0,99 t, 3H (CH ₃ butil); 1,40 m, 4H (CH ₂ butil); 4,00 t, 2H (CH ₂ butil) J=6,45
1h	7,55 d, J=15,45	7,83 d J=15,45	0,91 t, 3H (CH ₃ hexil) J=6,60; 1,21 m, 8H (CH ₂ hexil); 4,0 t, 2H (CH ₂ hexil) J=6,50
1i	7,55 d, J=15,40	7,84 d, J=15,40	0,89 m, 3H (CH ₃ octil); 1,21 m, 12H (CH ₂ octil, THP); 4,0 t, 2H (CH ₂ octil) J=6,50

Foram feitas algumas alterações na metodologia descrita na literatura, substituindo solvente, base, fazendo variações na temperatura e mantendo a reação em atmosfera inerte, obtendo um tempo menor de reação com melhores rendimentos.

4.9 Obtenção das Chalconas Derivadas da Resacetofenona (1) Utilizando o Microondas

As reações em microondas foram realizadas para comparar os resultados obtidos no método convencional apresentado no item 4.8, onde a reação foi feita em condições

normais de bancada. Foram sintetizadas as mesmas chalconas **1a-1i** (Figura 9), doravante denominadas de **2a – 2i**, sendo que a letra indica o mesmo composto e o número uma nova metodologia, neste caso a utilização do forno de microondas.

Para localizar o melhor ponto de microondas na vertical e horizontal do forno, foi usado uma proveta cheia de clara de ovo e acionado o forno marcando o ponto na vertical e um vidro banhado de clara de ovo para marcar a horizontal, assim, centralizando o local de melhor foco de microondas onde o balão ficara com a mistura reacional⁵⁵. Foi feito na parte superior do forno de microondas um orifício com dimensões exatas para passar o gargalo de um balão e montar um sistema de refluxo externo (Figura 10).

A primeira chalcona obtida no método em microondas foi a 2-hidroxi-4-tetraidropiranyl-fenil-4-metoxi-propenona (**2a**), sendo feita à reação misturando em um balão de gargalo longo a resacetofenona protegida (**10**) com *p*-metoxi-benzaldeído (**7a**) e 20 equivalentes de hidróxido de potássio em metanol que antes foi de-aerado com nitrogênio, a mistura foi colocada dentro do forno de microondas deixando o gargalo do balão para fora pelo orifício feito na parte superior do forno, sendo montado externamente um equipamento de refluxo ligado ao balão (Figura 10), após foi acionado o forno com dois pulsos de 30 segundos cada, acompanhando no final de cada pulso a reação com a aplicação da mistura reacional em placa cromatográfica de sílica gel.



Figura 10: Forno de microondas usado nas sínteses.

Quando a mistura reacional foi aplicada em uma placa cromatográfica após o segundo pulso de microondas não foi observado mais os reagentes de partida, então a reação foi extraída na mesma metodologia do método convencional sendo o meio reacional jogado em gelo e filtrado e recristalizado em etanol e caracterizado através de análises de RMN de ^1H , e RMN de ^{13}C , obtendo um espectro idêntico ao dos produtos obtidos empiricamente em bancada.

4.10 Comparação Entre Métodos de Síntese das Chalconas

O método convencional mostrou-se eficaz quanto aos rendimentos dos produtos desejados (**1a-1i**) (Figura 9) como mostra a Tabela 4. Esse método foi acompanhado durante 24 horas de reação por placas cromatográficas de sílica gel aplicando alíquotas do meio reacional em paralelo com os reagentes de partida para ter parâmetros de consumo dos reagentes, observando-se o desaparecimento dos reagentes após as 24 horas de reação.

As reações feitas com microondas tiveram rendimentos menores variando de 30 a 60%, também foram acompanhadas com placas cromatográficas de sílica gel durante os intervalos de pulsos que foram em média de 30 segundos cada, até que não fosse possível observar mais os reagentes de partida na placa cromatográfica.

Os valores relacionados na Tabela 4 mostram claramente que o método convencional é mais demorado e obtém um rendimento maior, por ser um método com maior tempo de reação deve-se aumentar os cuidados com solvente, temperatura, e atmosfera inerte durante as 24 horas de reação. Os métodos feitos em microondas tiveram rendimentos baixos, mais com tempo de reação menor que o método convencional e não usando a atmosfera inerte apenas de-aerando o solvente antes da reação e sem controle de temperatura, mostrando-se um método mais rápido para obter os compostos. Os valores

dos dois métodos para comparação de tempo e rendimentos estão mostrados na Tabela 4, onde mostra o método convencional (experimentos em bancada) que foram obtidas as chalconas **1a-1i** (Figura 9), e o método em microondas (experimentos utilizando microondas) onde foi realizado as reações para obtenção das moléculas **2a-2i**.

Tabela 4: Comparação de dados dos métodos convencional e microondas.

MÉTODO CONVENCIONAL			MÉTODO EM MICROONDAS		
Chalcona	Tempo (H)	Rend.(%)	Chalcona	Tempo (min)	Rend.(%)
1a	24	74	2a	1	55
1b	24	71	2b	2,2	56
1c	24	69	2c	1,3	52
1d	24	81	2d	1,3	61,5
1e	24	76	2e	3	49
1f	24	36	2f	2,2	30,5
1g	24	62	2g	2	35
1h	24	74	2h	3	38
1i	24	70	2i	3,2	31,5

4.11 Obtenção dos Flavonóides Pelo Método Convencional^{52,53,56}

A primeira flavona obtida foi a 7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (**3a**) que foi feita partindo da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-4-metoxi-propenona (**1a**) que foi misturada em um balão com dimetil sulfóxido e iodo em atmosfera inerte e refluxo a uma temperatura de 180°C em banho de óleo durante 8 horas de reação sendo (Esquema 13) acompanhada por placa cromatográfica de sílica gel a cada 30 minutos de reação, após foi extraído o meio reacional com acetato de etila e recristalizado o produto

em metanol água (1:1), com rendimento de 41%. Foi caracterizado através de análises de RMN de ^1H , e RMN de ^{13}C .

O espectro de RMN de ^1H não mostra os sinais característicos do THP como os multipletos do hidrogênio cetral e multipletos dos grupos CH_2 do THP, que antes faziam parte do espectro da chalcona (**1a**). Aparece simpleto em 3,86ppm referente aos hidrogênios da metoxila do anel aromático, em 6,81ppm um simpleto já descrito na literatura referente ao hidrogênio da dupla ligação característicos de flavonas como mostra a Figura 11, em 6,96ppm aparece um duploduplete de um hidrogênio aromático com constantes de $J_1=8,60\text{Hz}$ e $J_2=2,20\text{Hz}$, em 7ppm um duplete referente a um hidrogênio aromático com constante de $J=2,0\text{Hz}$ na região de 7,11ppm e 8,0ppm os dupletos referentes ao anel para substituído e em 7,89 ppm um duplete do hidrogênio aromático. Espectros nas páginas 105/106/107.

Algumas flavonas mostram o sinal da hidroxila entre 10,7ppm e 10,8ppm comprovando que durante a ciclização da chalcona para a obtenção da flavona ocorre a desproteção.

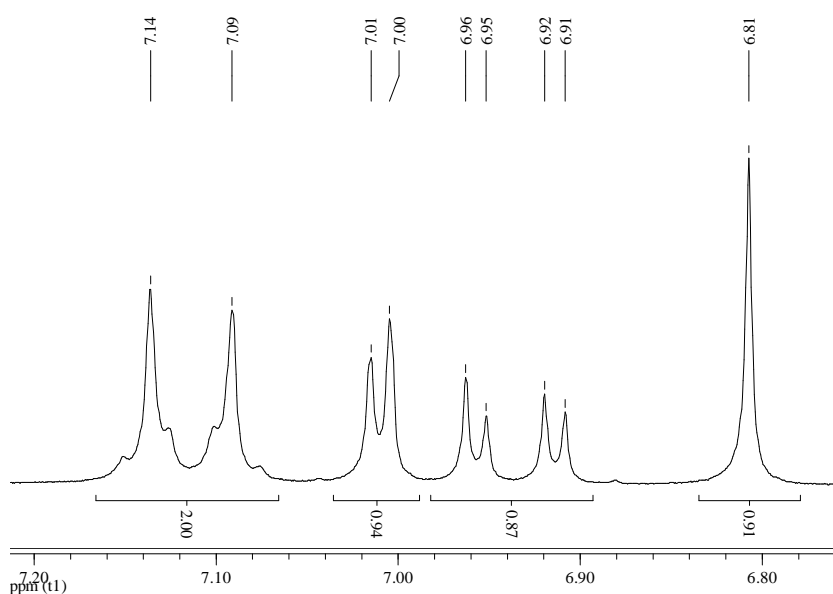
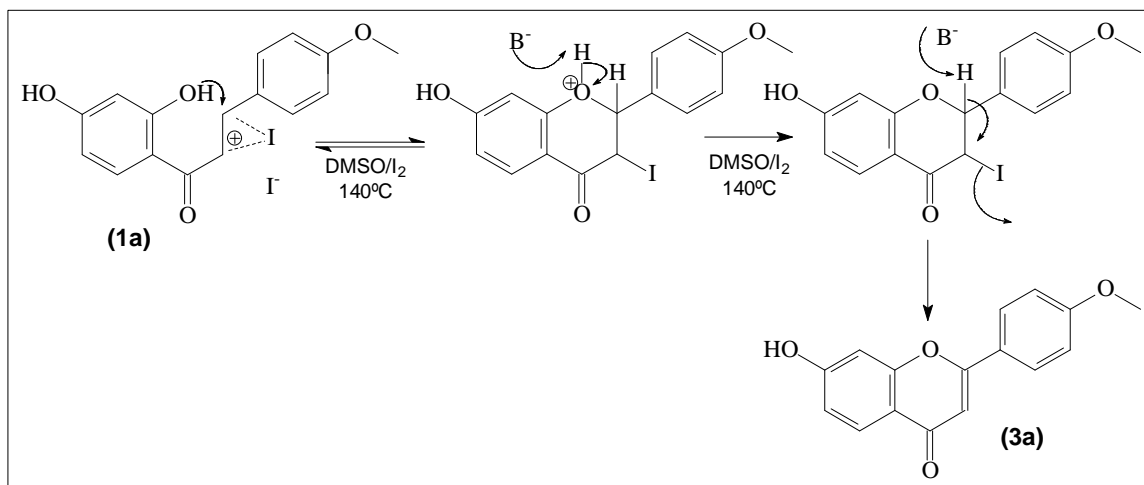
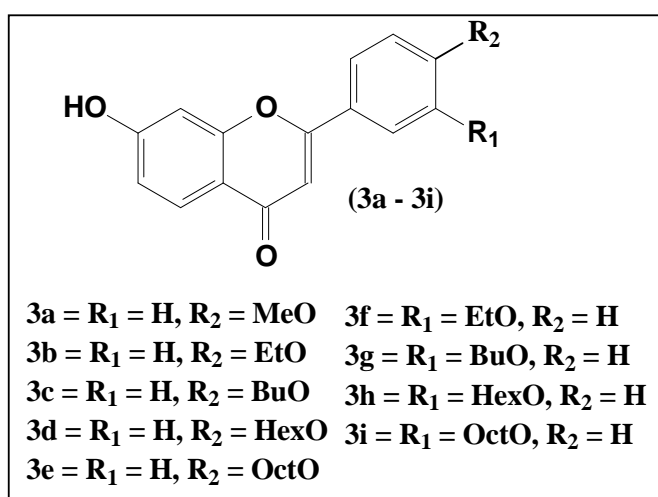


Figura 11: Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3a).



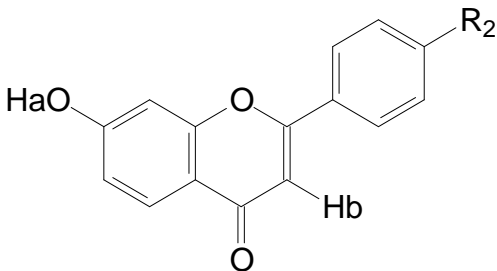
Esquema 13: Síntese da Flavona.

As moléculas do grupo flavona (**3b – 3i**) (Figura 12), derivadas das moléculas (**1b - 1i**) (Figura 9), foram obtidas em experimentos de bancada da mesma forma que a 7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (**3a**), com rendimentos diferentes sendo estes de: 3b = 46%, 3c = 49%, 3d = 65%, 3e = 54%, 3g = 40% e 3h = 60%.

Figura 12: Flavonas obtidas a partir do composto **1a**.

Todas as Flavonas (**3a – 3i**) com exceção da **3f** e **3i** foram caracterizadas através de análises de RMN de ¹H e de ¹³C e estão interpretados na Tabela 5.

Tabela 5: Interpretação espectroscópica das flavonas obtidas pelo método convencional.



3a = R₂ = OMe

3b = R₂ = OEt

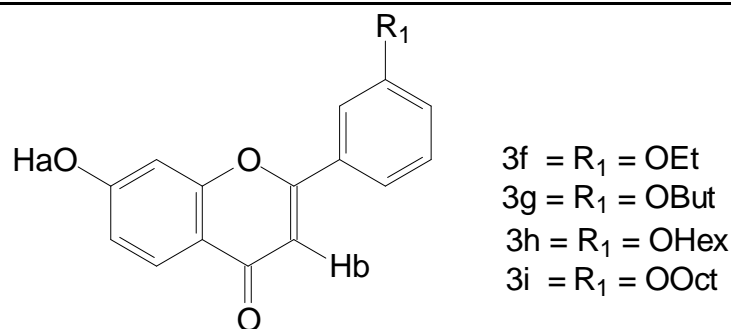
3c = R₂ = OBu

3d = R₂ = OHex

3e = R₂ = OOct

	Ha (δ /ppm)	Hb (δ/ppm); (J/Hz)	R ₂ (δ/ppm); (J/Hz)
3a		6,80 s, 1H (CH dupla)	3,86 s 3H (OCH ₃)
3b	10,71 s, 1H (OH fenol)	6,74 s, 1H (CH dupla)	1,33 t, 3H (CH ₃ etil) <i>J</i> =6,9; 4,0 q, 2H (CH ₂ etil) <i>J</i> =6,9
3c		6,79 s, 1H (CH dupla)	0,94 t, 3H (CH ₃ butil) <i>J</i> =7,0; 1,34-1,80 m, 4H (CH ₂ butil); 4,0 t, 2H (CH ₂ butil) <i>J</i> =6,40
3d		6,77 s, 1H (CH dupla)	0,87 t, 3H (CH ₃ hexil) <i>J</i> =7,16; 1,5 m, 8H (CH ₂ hexil); 4,06 t, 2H (CH ₂ hexil) <i>J</i> =6,5
3e		6,87 s, 1H (CH dupla)	0,86 m, 3H (CH ₃ octil); 1,4 m, 12H (CH ₂ octil); 4,05 q, 2H (CH ₂ octil) <i>J</i> =6,45

-- continuação da tabela 5--



	Ha (δ /ppm)	Hb (δ /ppm); (J/Hz)	R ₁ (δ /ppm); (J/Hz)
3g	10,75 s, 1H (OH fenol)	6,91 s, 1H (CH dupla)	0,96 t, 3H (CH ₃ butil) $J=7,4$; 1,6 m, 4H (CH ₂ butil); 4,0 q, 2H (CH ₂ butil) $J=6,60$
3h	10,77 s, 1H (OH fenol)	6,91 s, 1H (CH dupla)	0,84 t, 3H (CH ₃ hexil) $J=6,5$; 1,6 m, 8H (CH ₂ hexil); 4,07 q, 2H (CH ₂ hexil) $J=6,5$

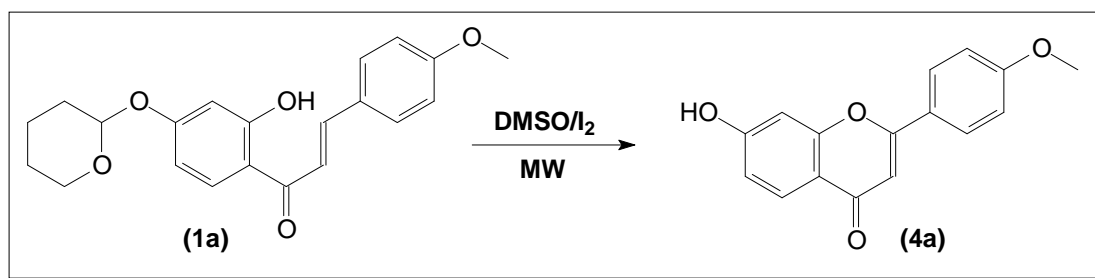
4.12 Obtenção dos Flavonóides Pelo Método em Microondas

As flavonas (**3a** – **3i**), obtidas em experimentos de bancada (Figura 12), foram refeitas pelo método em microondas, doravante denominadas de **4a** – **4i**, sendo que a letra indica o mesmo composto e o número um novo método.

As reações em forno de microondas foram realizadas para comparar os rendimentos e os tempos de reação dos dois métodos, o convencional (experimentos em bancada) e em microondas.

A primeira flavona sintetizada em microondas foi a 7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (**4a**) (Esquema 14), sendo feito a reação misturando em um balão de gargalo longo a chalcona 2-hidroxi-4-tetraidropiranil-fenil-4-metoxi-propenona (**1a**) com quantidade catalítica de iodo e solubilizada com dimetil sulfóxido, a mistura foi colocada dentro do forno de microondas deixando o gargalo do balão para fora por um orifício feito

em cima do forno, sendo montado externamente um equipamento de refluxo ligado ao balão, após foi acionado o forno com pulsos de 1 minuto cada, acompanhando no final de cada pulso a reação com a aplicação de uma alíquota da mistura reacional em placa cromatográfica de sílica gel com a aplicação do reagente de partida.



Esquema 14: Obtenção da flavona (4a) pelo método em microondas.

Só foi possível observar na placa cromatográfica que não havia mais reagentes de partida após 15 minutos de reação, então a reação foi extraída na mesma metodologia do método convencional, com rendimento de 30% e caracterizada através de análises de RMN de ¹H, e RMN de ¹³C, obtendo um espectro idêntico ao das estruturas dos produtos obtidos empiricamente em experimentos de bancada.

As flavonas **4a** – **4i** tiveram rendimentos próximos aos das flavonas obtidas no método convencional sendo os rendimentos de: 4b = 40%, 4c = 35%, 4d = 43%, 4e = 39% 4g = 30%, 4h = 45%. Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram idênticos aos das flavonas obtidas no método convencional.

4.13 Comparação Entre Métodos de Síntese das Flavonas

O método convencional para obtenção das moléculas **3a-3i** deu rendimentos baixos e as reações com um tempo muito longo de 8 horas não se mostrou eficaz quanto a praticidade de obtenção das flavonas, tendo que manter uma agitação constante e alta temperatura durante todo o processo ocorrendo um risco de carbonização do meio reacional.

As reações feitas em microondas das moléculas **4a-4i** tiveram rendimentos bem próximos do método convencional e com um tempo de reação baixo sendo de minutos para obter a molécula e não horas de reação, sendo um método rápido e eficaz para a obtenção das flavonas. Os tempos das reações e os rendimentos podem ser comparados na Tabela 6.

Tabela 6: Comparação de dados dos métodos convencional e microondas.

MÉTODO CONVENCIONAL			MÉTODO EM MICROONDAS		
Molécula	Tempo(h)	REND.(%)	Molécula	Tempo(min)	REND.(%)
3 ^a	6	41	4a	15	30
3b	6	46	4b	16	40
3c	6	49	4c	17	35
3d	8	65	4d	20	43
3e	8	54	4e	25	39
3f	-----	-----	4f	-----	-----
3g	6	40	4g	25	30
3h	8	60	4h	25	45
3i	-----	-----	4i	-----	-----

5 CONCLUSÃO

Com este trabalho observa-se que a resacetofenona, reagente de partida para a obtenção das chalconas (**1a -1b**), tem que possuir um grupo protetor na hidroxila que substitui a posição 4 da molécula, para a reação de condensação aldólica ter um rendimento satisfatório tanto no método convencional como no método em microondas.

As chalconas obtidas através do método em microondas tiveram rendimentos mais baixos que no método convencional, mais com tempo da reação menor mostrando-se satisfatório para a obtenção de chalconas hidroxiladas.

Os rendimentos para as reações de ciclização das chalconas a flavonas foram baixos em ambas as metodologias.

Uma vez que a metodologia está otimizada, pode-se então trocar os reagentes de partida para obter chalconas e flavonas funcionalizadas de forma rápida e com rendimentos satisfatórios.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Aspectos Gerais

As análises de RMN de ^1H e de ^{13}C foram realizadas em um espectrômetro BRUCKER AC 200 e BRUCKER Avance-400 (DQ-UFPR).

Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm, tendo como referência TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais, foram adotadas as seguintes abreviações: s (simpleto), d (duplete); t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete), dd (duplo duplete), dt (duplo triplete), td (triplo duplete), qu (quinteto), ddd (duplo duplo duplete), dddd (duplo duplo duplo duplete).

Nas purificações realizadas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica gel Acros® (0,035 – 0,075mm), e foi adotado o procedimento “flash” sob média pressão.

Para placas utilizando sílica gel com indicador de fluorescência, utilizou-se câmara de visualização equipada com lâmpada de ultravioleta com comprimento de onda de 254nm.

Para concentrar as soluções orgânicas, os solventes foram removidos em evaporador rotatório Buchi, operando a pressão reduzida (20-30mmHg).

As reações em microondas foram feitas em um forno de microondas Panasonic, 22L, modelo NN5557BHA com tensão de 127V - 60Hz e frequência de 2,45MHz.

Todos os solventes usados nas reações foram tratados de acordo com a literatura⁵⁷. Os solventes utilizados nas separações e purificações foram de grau técnico, tendo sido destilados antes do seu uso.

7 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

7.1.1 *Preparo da Resacetofenona*⁴⁵

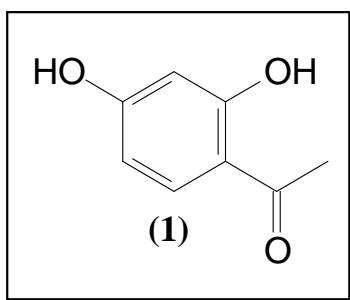


Figura 13: Estrutura da resacetofenona (1).

Em um balão de 250mL foram adicionados 8,30g de ZnCl_2 e 9mL de ácido acético glacial, foi feita a homogeneização da mistura em banho de óleo a uma temperatura de 145°C e forte agitação. A esta solução foi adicionado 5,80g de *m*-dihidroxi-benzeno (resorcinol) e deixado agitar por aproximadamente 20 min. Ainda com a reação sob aquecimento e forte agitação, foi adicionado 12mL de uma solução de HCl (1:1), retirado o aquecimento e o balão imerso em banho de gelo sob agitação, mantendo-se a temperatura próxima de 5°C . Obtendo-se assim um precipitado amarelo que foi filtrado a vácuo e lavado com solução de HCl (1:3) gelada e secado na bomba de alto vácuo. Destilou-se o produto entre 120°C - 130°C à pressão de 10^{-3}mmHg , obtendo um sólido branco com rendimento de 63%.

Dados espectroscópicos de (1): Espectros nas páginas 70/71.

RMN de ^1H (200MHz–Acetona- d_6): δ : 12,74ppm (s 1H); 9,44ppm (s 1H); 7,80ppm (d $J=8,78\text{Hz}$ 1H); 6,46ppm (dd $J=2,40\text{Hz}$ 2H); 2,54ppm (s, 3H).

RMN de ^{13}C (50MHz– Acetona- d_6): δ : 204,7; 167,1; 166,5; 135,3; 115,3; 109,7; 104,5; 27,2.

7.1.2 Preparo dos Derivados dos Benzaldeídos (7b – 7i)⁵⁰

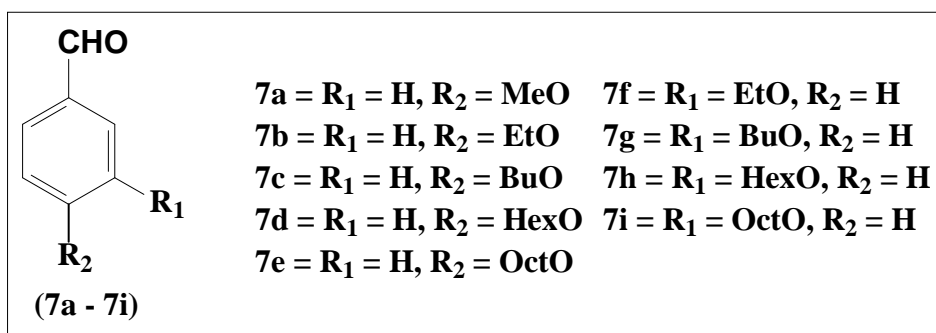


Figura 14: Estruturas dos Benzaldeídos 7a-7i.

Em um balão de 50mL foi preparada uma suspensão misturando-se 0,92g de KOH (16,36mmol), 10mL de DMSO e 0,50g de *m*-hidroxi-benzaldeído ou *p*-hidroxi-benzaldeído (4,09mmol). Após a solubilização do benzaldeído, foi gotejado lentamente o haleto de alquila 0,66g (6,13mmol) e a mistura agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante 30min, após este período foi adicionado 30mL de H₂O e a solução resultante extraída com CH₂Cl₂ (2x30ml) e lavada com H₂O (3x60ml). O solvente foi concentrado em evaporador rotatório e o produto seco sob alto vácuo, destilado a pressão reduzida. O produto apresentou-se como um óleo com rendimentos mostrados abaixo.

Dados espectroscópicos **7b–7i**:

7b) *p*-etoxi-benzaldeído (7b): Rendimento de 78%. Espectros nas páginas 72/73.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 9,88ppm (s, 1H); 7,83ppm (d, $J=8,88\text{Hz}$ 2H); 6,99ppm (d, $J_I=8,88\text{Hz}$, 2H); 4,12ppm (q, $J_I=7,0\text{Hz}$ 2H); 1,45ppm (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H).

RMN de ^{13}C (100Hz - CDCl_3): δ : 190,8; 164,1; 132,0; 129,8; 114,7; 63,9; 14,6.

7c) *p*-butoxi-benzaldeído (7c): Rendimento de 70%. Espectros nas páginas 74/75.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 9,88ppm (s, 1H); 7,83ppm (d, $J=8,88$ 2H); 6,99ppm (d, $J_I=8,88\text{Hz}$, 2H); 4,03ppm (t, $J_I=6,52\text{Hz}$ 2H); 1,84–1,72ppm (m, 2H); 1,56–1,42ppm (m, 2H); 0,98ppm (t $J=7,4\text{Hz}$ 3H).

RMN de ^{13}C (100MHz - CDCl_3): δ : 190,8; 164,3; 132,0; 114,7; 68,1; 31,1; 19,2; 13,8.

7d) *p*-hexoxi-benzaldeído (7d): Rendimento de 63%.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 9,88ppm (s, 1H); 7,83ppm (d, $J=8,88\text{Hz}$ 2H); 6,99ppm (d, $J_I=8,88\text{Hz}$, 2H); 4,03ppm (t, $J_I=6,52\text{Hz}$ 3H); 1,89–1,40ppm (m, 6H); 0,96–0,84ppm (m, 2H).

RMN de ^{13}C (100MHz - CDCl_3): δ : 190,8; 164,2; 131,9; 129,6; 114,7; 68,4; 31,5; 29,0; 25,6; 22,5; 13,9.

7e) *p*-octoxi-benzaldeído (7e): Rendimento de 63%.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 9,87ppm (s, 1H); 7,82ppm (d, $J=8,8\text{Hz}$ 2H); 6,98ppm (d, $J_I=8,8\text{Hz}$, 2H); 4,03ppm (t, $J_I=6,56\text{Hz}$ 2H); 1,22–1,89ppm (m, 12H); 0,89ppm (t, 3H $J=7,0\text{Hz}$).

RMN de ^{13}C (100MHz - CDCl_3): δ : 190,8; 164,3; 132,0; 129,8; 114,8; 68,4; 31,8; 29,3;

29,2; 29,0; 26,0; 22,7; 14,1.

7f) *m*-etoxi-benzaldeído (7f): Rendimento de 70%. Espectros nas páginas 76/77.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 9,9ppm (s, 1H); 7,13–7,40ppm (m, 4H); 4,08ppm (q, $J_I=6,99\text{Hz}$, 2H); 1,43ppm (t, $J_I=6,98\text{Hz}$ 3H).

RMN de ^{13}C (100MHz - CDCl_3): δ : 192,2; 159,5; 137,8; 130,0; 123,3; 121,9; 112,8; 63,7; 14,7.

7g) *m*-butoxi-benzaldeído (7g): Rendimento de 69%. Espectros nas páginas 78/79.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 9,9ppm (s, 1H); 7,13–7,46ppm (m, 4H); 4,01–3,96ppm (dt, $J_I=6,49\text{Hz}$, 2H); 3,46ppm (t, $J_I=6,63\text{Hz}$ 3H); 1,78ppm (m 4H); 0,91ppm (t, $J=7,32\text{Hz}$, 2H).

RMN de ^{13}C (100MHz - CDCl_3): δ : 192,2; 159,7; 159,3; 140,3; 137,8; 129,5; 129,3; 123,3; 122,0; 119,6; 118,9; 113,8; 112,8; 68,0; 65,3; 31,9; 19,3; 13,8.

7h) *m*-hexoxi-benzaldeído (7h): Rendimento de 64%.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 9,9ppm (s, 1H); 7,43ppm (s, 1H); 7,42–7, 17ppm (m, 1H); 3,95ppm (t, $J_I=6,49\text{Hz}$ 2H); 1,70ppm (m 2H); 1,34ppm (m, 8H); 1,25ppm (t, $J=7,11\text{Hz}$ 3H).

7i) *m*-octoxi-benzaldeído (7i): Rendimento de 62%.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 9,87ppm (s, 1H); 7,43ppm (s, 1H); 7,42–7, 17ppm (m, 1H); 4,0ppm (t, $J_I=6,55\text{Hz}$ 2H); 1,12ppm (m 4H); 2,0ppm (m, 8H); 0,89ppm (t, $J=7,0\text{Hz}$ 3H).

RMN de ^{13}C (100MHz - CDCl_3): δ : 192,2; 159,4; 129,5; 123,3; 121,9; 119,6; 118,9; 113,8; 68,0; 31,8; 29,8; 29,4; 29,3; 26,2; 22,7; 14,2.

7.1.3 Preparo da Chalcona

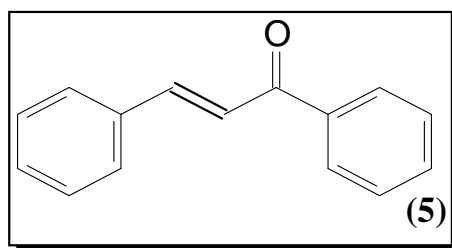


Figura 15: Estrutura geral da classe chalcona (5).

Em um balão de 100mL foram colocados 10mL de água destilada, 10mL de etanol e 2,20g (55mmol) de NaOH sob agitação até obter-se uma mistura homogênea. Esta solução foi imersa em um banho de gelo e adicionado a mesma, 5,20g (43mmol) de acetofenona. Sob forte agitação, adicionou-se lentamente 4,4mL (43mmol) de benzaldeído. Ao término da adição o balão foi deixado sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas. Após este período o produto foi resfriado em banho de gelo e filtrado a vácuo, lavada com água gelada e secado sob alto vácuo. O produto obtido foi um sólido amarelo com rendimento de 90%.

Dados espectroscópicos de (5):

RMN de ^1H (200MHz - CDCl_3): δ : 8,03–7,98ppm (m, 1H); 7,63–7,35ppm (m, 9H); 7,8ppm (d, $J_I=15,70\text{Hz}$, 2H).

RMN de ^{13}C (50MHz - CDCl_3): δ : 190,4; 144,7; 138,1; 134,7; 132,7; 130,5; 128,9; 128,5; 128,4; 128,4; 121,9.

7.1.4 Preparo da 2,4-Dihidroxi-Chalcona⁵¹

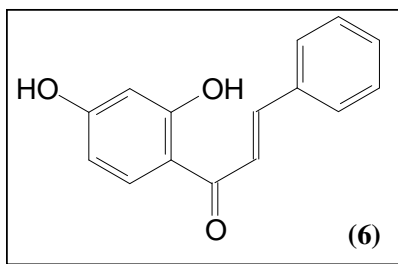


Figura 16: Estrutura da Chalcona hidroxilada (6).

Em um balão de 50mL foi adicionado a 2,4-dihidroxi-acetofenona 0,76g (5mmol), 6mL de etanol e benzaldeído 0,53g (5mmol) a temperatura ambiente. Adicionou-se então lentamente, uma solução de KOH (0,8g) em 10mL de H₂O/etanol (1/1,v/v). Esta mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas. Após este período o meio reacional foi acidificado com HCl (1:1) e diluído com H₂O, extraído com acetato de etila, concentrado em evaporador rotatório e o produto oleoso obtido, dissolvido em acetato de etila. Esta solução foi filtrada em uma coluna de sílica gel e o produto analisado por RMN (200MHz - CDCl₃), do qual concluiu-se que não foi obtido o produto desejado.

7.1.5 Preparo da 2-Hidroxi 4-Etoxi-Acetofenona⁵¹

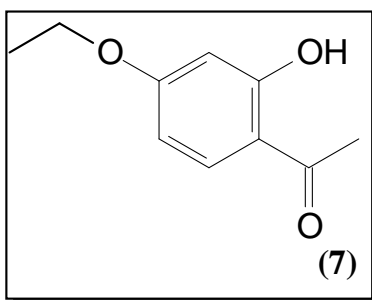


Figura 17: Estrutura da 2-hidroxi 4-etoxi-acetofenona (7).

Em um balão de 100mL adicionou-se 1,0g (6,36mmol) de 2,4-dihidroxi-acetofenona em uma suspensão de K_2CO_3 4,40g (31,81mmol) em acetona 20mL e lentamente adicionado 3,45g de bromo etano (31,81mmol), e a reação colocada em refluxo por 3h. A mistura resultante foi concentrada em evaporador rotatório, diluída em H_2O e extraída com acetato de etila (3x25mL), a solução resultante foi concentrada em evaporador rotatório e percolada em sílica no modo “flash”, utilizando como fase móvel acetato:hexano (2:1), obtendo-se dois produtos: 2-hidroxi 4-etoxi-acetofenona (**7**) e 2,4-dietoxi-acetofenona (**8**). Com proporção entre os dois produtos puros de 65% e 35%, respectivamente.

Dados espectroscópicos de (**7**):

RMN de 1H (400MHz - $CDCl_3$): δ : 12,75ppm (s 1H); 7,61ppm (d, $J=8,84Hz$ 1H); 6,42ppm (dd, $J_1=2,49Hz$, $J_2=8,84Hz$ 2H); 6,39ppm (d, $J=2,49Hz$ 1H); 4,06ppm (q, $J=7,04Hz$ 2H); 2,55ppm (s, 3H); 1,43ppm (t, $J=7,04Hz$ 3H).

RMN de ^{13}C (100MHz - $CDCl_3$): δ : 202,5; 165,5; 165,2; 132,2; 113,7; 107,9; 101,2; 63,9; 26,1; 14,5.

7.1.6 Preparo da 2-Hidroxi, 4-Etoxi-Chalcona

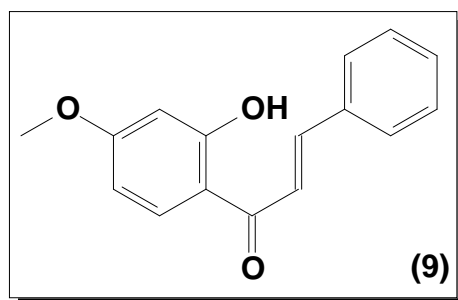


Figura 18: Estrutura da 2-hidroxi 4-etoxi-chalcona (9).

Procedimento idêntico ao do item 5.2.4, utilizando-se a 2-hidroxi-4-etoxi acetofenona como reagente de partida obtendo um produto com 75% de rendimento.

Dados espectroscópicos de (9):

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 7,82ppm (d, $J=8,9\text{Hz}$ 1H); 7,88ppm (d, $J_I=15,5\text{Hz}$ 1H); 7,57ppm (d, $J=15,5\text{Hz}$ 1H); 7,44-7,40ppm (m 2H); 7,66-7,63ppm (m 2H); 6,55-6,44ppm (m 2H); 4,08ppm (q, $J=7,0\text{ Hz}$ 2H); 1,43ppm (t, $J=7,0$ 3H).

7.1.7 Síntese da Proteção da 2,4-Dihidroxi-Acetofenona⁵²

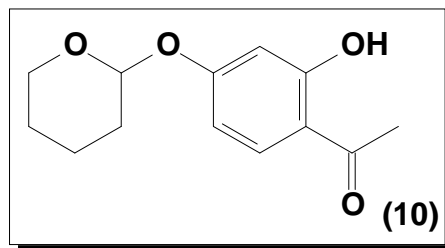


Figura 19: Estrutura da resacetofenona protegida (10).

Em um balão de 100mL adicionou-se 0,50g (3,29mmol) de resacetofenona, 0,125g de ácido *p*-tolueno sulfônico (PTSA), 8mL de diclorometano. Adicionou-se a mistura 3,4-dihidro-2*H*-pirano (DHP) (3,29mmol) deixando-se a mistura sob agitação durante 24 horas. A reação foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio. Esta mistura foi extraída com 10mL (3x) de diclorometano o qual foi secado com sulfato de sódio e parcialmente evaporado em evaporador rotatório, percolado em uma coluna de sílica gel com fase móvel de hexano/acetato de etila (2/1). Após a evaporação total do eluente, o produto foi recristalizado em metanol. O sólido branco obtido foi seco sob alto vácuo com rendimento de 75%.

Dados espectroscópicos de (10): Espectros nas páginas 80/81.

RMN de ¹H (200MHz - CDCl₃): δ: 12,62ppm (s, 1H); 7,64ppm (d, *J*=8,8Hz 1H); 6,62ppm (d *J*=2,34Hz 1H); 6,56ppm (dd *J*=243Hz 1H); 5,49ppm (m 1H); 3,52-3,93ppm (m 2H); 2,56ppm (s, 3H); 1,5-2,0ppm (m, 6H).

RMN de ¹³C (50MHz - CDCl₃): δ: 202,7; 164,8; 163,5; 132,3; 114,5; 108,5; 104,0; 96,1; 62,1; 29,9; 26,2; 24,9; 18,5.

7.1.8 PREPARO DAS CHALCONAS NO METODO CONVENCIONAL^{51,52}

7.1.8.1 2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-4-Metoxi-Propenona (1a)

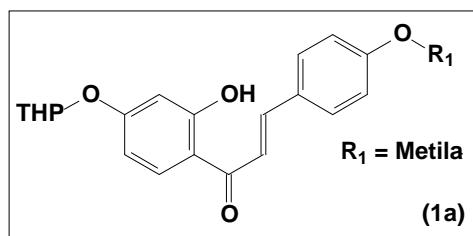


Figura 20: Estrutura do composto **1a**.

Em um balão de 50mL foi adicionado a resacetofenona protegida (**12**) 1g (4,24mmol), *p*-metoxi-benzaldeído 1,15mg (8,48mmol) e metanol (10mL). Adicionou-se lentamente, uma solução de KOH 4,75g (84,8mmol) em metanol (8mL). Esta misturas foi deixada sob atmosfera de nitrogênio e forte agitação durante 24h, após este período o meio reacional foi transferido para o gelo, formando um precipitado que foi filtrado a vácuo, recristalizado em etanol, obtendo a molécula 1a com 74% de rendimento. O mesmo procedimento foi empregado as moléculas da classe chalcona (1b – 1i), levando a obtenção de 1b com rendimento de 71%, 1c com 69%, 1d com 81%, 1e com 76%, 1f com 36%, 1g com 62%, 1h com 74%, 1i com 70%.

Dados espectroscópicos de (**1a**): Espectros nas páginas 82/83/84.

RMN de ¹H (200MHz - CDCl₃): δ: 1,50–2,10ppm (m, 6H); 3,54–3,70ppm (m, 2H); 3,85ppm (s, 3H); 5,50ppm (m, 1H); 6,60ppm (dd, *J*=8,90Hz, 1H); 6,66ppm (d *J*=2,40Hz, 1H); 6,93ppm (d, *J*=8,76Hz, 2H); 7,45ppm (d, *J*=15,40Hz, 1H); 7,60ppm (d, *J*=8,88Hz, 2H); 7,83ppm (d, *J*=8,97Hz, 1H); 7,85ppm (d, *J*=15,40Hz, 1H); 13,41ppm (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50MHz - CDCl_3): δ : 192,0; 166,2; 163,5; 161,8; 144,3; 131,1; 130,4; 127,5; 117,8; 114,8; 114,5; 108,4; 104,2; 96,1; 62,2; 55,4; 30,0; 25,0; 18,5.

E. M. m/z (abund. relativa %): 134 (100), 270 (45), 121 (50), 119 (25).

7.1.8.2 2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranil-Fenil-4-Etoxi-Propenona (**1b**)

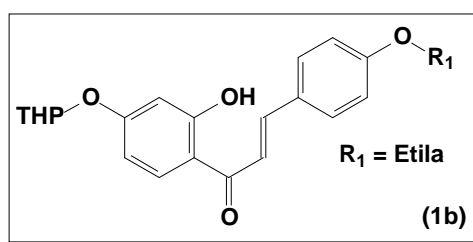


Figura 21: Estrutura do composto **1b**.

Dados espectroscópicos de (**1b**): Espectros nas páginas 85/86/87.

RMN de ^1H (200MHz - CDCl_3): δ : 1,43ppm (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H); 1,52–2,12ppm (m, 6H); 3,54–3,71ppm/3,75–3,94ppm(m, 2H); 4,07ppm (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H); 5,50ppm (m, 1H); 6,60ppm (dd, $J_1=8,90\text{Hz}$, $J_2=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,66ppm (d, $J=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,92ppm (d, $J=8,70\text{Hz}$, 2H); 7,45ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 7,60ppm (d, $J=8,70\text{Hz}$, 2H); 7,83ppm (d, $J=8,90\text{Hz}$, 1H); 7,85ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 13,42ppm (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50MHz - CDCl_3): δ : 192,0; 166,2; 163,5; 161,2; 144,4; 131,1; 130,4; 127,3; 117,7; 114,9; 108,4; 104,2; 96,1; 63,7; 62,2; 30,0; 25,0; 18,5; 14,7.

E. M. m/z (abund. relativa %): 284 (52), 148 (57), 135 (68), 120 (100).

7.1.8.3 2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-4-Butoxi-Propenona (1c)

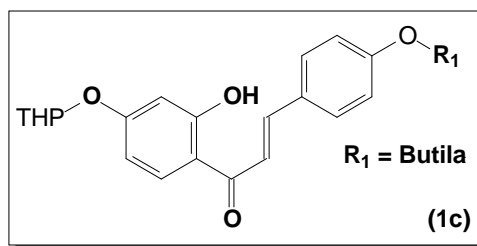


Figura 22: Estrutura do composto **1c**.

Dados espectroscópicos de (**1c**): Espectros nas páginas 88/89/90.

RMN de ¹H (200 MHz - CDCl₃): δ: 0,98ppm (t, *J*=7,30Hz, 3H); 1,39 – 2,10ppm (m, 10H); 3,58–3,70ppm/3,77–3,93ppm (m, 2H); 4,01ppm (t, *J*=6,40Hz, 2H); 5,50ppm (m, 1H); 6,60ppm (dd, *J*₁=8,90Hz, *J*₂=2,40Hz, 1H); 6,67ppm (d, *J*=2,40Hz, 1H); 6,92ppm (d, *J*=8,70Hz, 2H); 7,45ppm (d, *J*=15,40Hz, 1H); 7,60ppm (d, *J*=8,60Hz, 2H); 7,83ppm (d, *J*=8,90Hz, 1H); 7,86ppm (d, *J*=15,40Hz, 1H); 13,42ppm (s, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz - CDCl₃): δ: 192,0; 166,2; 163,5; 161,5; 144,4; 131,1; 130,4; 127,3; 117,7; 115,0; 108,4; 104,3; 96,1; 67,9; 62,2; 31,2; 30,0; 25,0; 19,2; 18,5; 13,8.

E. M. m/z (abund. relativa %): 255 (22), 312 (33), 163 (75), 120 (100), 107 (25).

7.1.8.4 2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranyl-Fenil-4-Hexoxi-Propenona (1d)

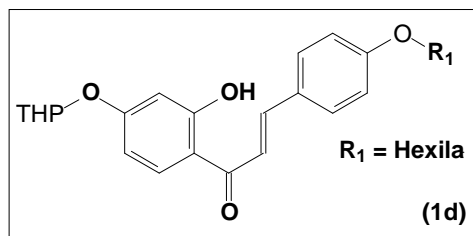


Figura 23: Estrutura do composto **1d**.

Dados espectroscópicos de (**1d**): Espectros nas páginas 91/92.

RMN de ^1H (200 MHz - CDCl_3): δ : 0,91ppm (t, $J=6,7\text{Hz}$, 3H); 1,17–2,18ppm (m, 14H); 3,56–3,93ppm (m, 2H); 4,0ppm (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H); 5,50ppm (m, 1H); 6,60ppm (dd, $J_1=8,90\text{Hz}$, $J_2=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,67ppm (d, $J=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,92ppm (d, $J=8,70\text{Hz}$, 2H); 7,45ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 7,60ppm (d, $J=8,70\text{Hz}$, 2H); 7,83ppm (d, $J=8,90\text{Hz}$, 1H); 7,86ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 13,41ppm (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz - CDCl_3): δ : 192,1; 166,2; 163,5; 161,5; 144,4; 131,1; 130,4; 127,3; 117,7; 115,0; 108,4; 104,3; 96,2; 68,3; 62,3; 31,6; 30,0; 29,1; 25,7; 25,0; 22,6; 18,6; 14,0.

7.1.8.5 2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranil-Fenil-4-Octoxi-Propenona (**1e**)

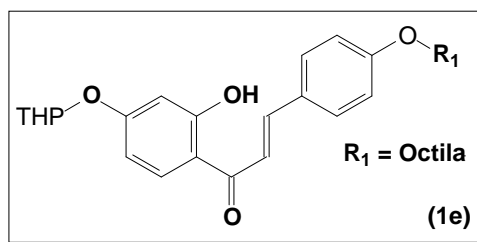


Figura 24: Estrutura do composto **1e**.

Dados espectroscópicos de (**1e**): Espectros nas páginas 93/94.

RMN de ^1H (200 MHz - CDCl_3): δ : 0,89ppm (m, 3H); 1,17–1,54ppm (m, 8H); 1,57–2,11ppm (m, 6H); 3,56–3,93ppm (m, 2H); 4,0ppm (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H); 5,50ppm (m, 1H); 6,60ppm (dd, $J_1=8,90\text{Hz}$, $J_2=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,67ppm (d, $J=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,92ppm (d, $J=8,70\text{Hz}$, 2H); 7,45ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 7,60ppm (d, $J=8,70\text{Hz}$, 2H); 7,83ppm (d, $J=8,90\text{Hz}$, 1H); 7,86ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 13,42ppm (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz - CDCl_3): δ : 192,0; 166,2; 163,5; 161,5; 144,4; 131,1; 130,4; 127,3; 117,7 115,0; 108,4; 104,2; 96,1; 68,2; 62,2; 31,8; 30,0; 29,3; 29,2; 29,1; 26,0; 25,0; 22,7; 18,5; 14,1.

7.1.8.6 2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranil-Fenil-3-Etoxi-Propenona (1f)

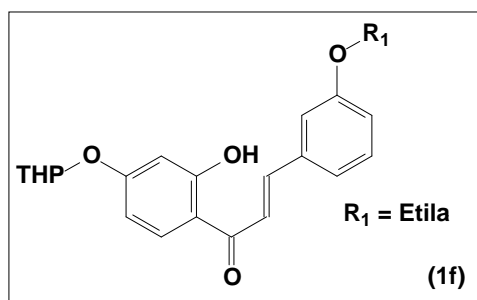


Figura 25: Estrutura do composto **1f**.

Dados espectroscópicos de **(1f)**: Espectros nas páginas 95/96/97.

RMN de ^1H (200 MHz - CDCl_3): δ : 1,44ppm (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H); 1,58–2,09ppm (m, 6H); 3,56–3,93ppm (m, 2H); 4,08ppm (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H); 5,51ppm (m, 1H); 6,60ppm (dd, $J_1=8,90\text{Hz}$, $J_2=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,67ppm (d, $J=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,96ppm (ddd, $J_1=8,0\text{Hz}$, $J_2=2,5\text{Hz}$, $J_3=1,1\text{Hz}$, 1H); 7,15ppm (m, 1H); 7,23ppm (dm, $J=7,6\text{Hz}$, 1H); 7,36ppm (dd, $J_1=7,9\text{Hz}$, $J_2=7,6\text{Hz}$, 1H); 7,55ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 7,83ppm (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H); 7,83ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 13,29ppm (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz - CDCl_3): δ : 192,0; 166,3; 163,7; 159,3; 144,4; 136,1; 131,2; 130,0; 121,1; 120,6; 116,8; 114,7; 114,2; 108,6; 104,2; 96,1; 63,6; 62,2; 30,0; 25,0; 18,5; 14,8.

E. M. m/z (abund. relativa %): 284 (82), 163 (69), 148 (50), 137 (26), 120 (100), 91 (29).

7.1.8.7 2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranil-Fenil-3-Butoxi-Propenona (1g)

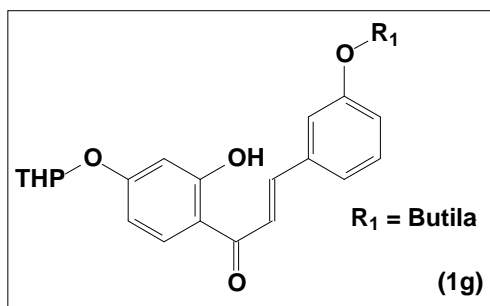


Figura 26: Estrutura do composto **1g**.

Dados espectroscópicos de (**1g**): Espectros nas páginas 98/99/100.

RMN de ^1H (200 MHz - CDCl_3): δ : 0,99ppm (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H); 1,40–2,09ppm (m, 12H); 3,55–3,92ppm (m, 2H); 4,0ppm (t, $J=7,0\text{Hz}$, 2H); 5,5ppm (m, 1H); 6,60ppm (dd, $J_1=8,90\text{Hz}$, $J_2=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,67ppm (d, $J=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,96ppm (ddd, $J_1=8,0\text{Hz}$, $J_2=2,5\text{Hz}$, $J_3=1,0\text{Hz}$, 1H); 7,16ppm (m, 1H); 7,21ppm (dm, $J=7,7\text{Hz}$, 1H); 7,30ppm (dd, $J_1=7,8\text{Hz}$, $J_2=7,7\text{Hz}$, 1H); 7,55ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 7,83ppm (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H); 7,84ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 13,28ppm (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz - CDCl_3): δ : 192,0; 166,3; 163,7; 159,5; 144,5; 136,1; 131,2; 129,9; 121,1; 120,5; 116,8; 114,7; 114,2; 108,6; 104,2; 96,1; 67,8; 62,2; 31,3; 30,0; 25,0; 19,3; 18,5; 13,9.

E. M. m/z (abund. relativa %): 312 (45), 207 (52), 163 (71), 120 (100), 73 (58).

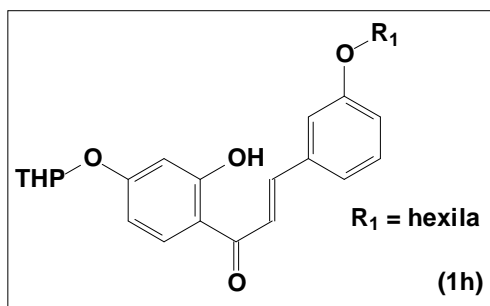
7.1.8.8 2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranil-Fenil-3-Hexoxi-Propenona (1h)

Figura 27: Estrutura do composto **1h**.

Dados espectroscópicos de (**1h**): Espectros nas páginas 101/102.

RMN de ¹H (200MHz - CDCl₃): δ: 0,91ppm (t, *J*=6,5 Hz, 3H); 1,22–2,14ppm (m, 14H); 3,56–3,93ppm (m, 2H); 4,0ppm (t, *J*=6,5Hz, 2H); 5,51ppm (m, 1H); 6,60ppm (dd, *J*₁=8,90Hz, *J*₂=2,40Hz, 1H); 6,67ppm (d, *J*=2,40Hz, 1H); 6,96ppm (ddd, *J*₁=8,0Hz, *J*₂=2,5Hz, *J*₃=1,1Hz, 1H); 7,16ppm (m, 1H); 7,22ppm (dm, *J*=7,7Hz, 1H); 7,31ppm (dd, *J*₁=7,8Hz *J*₂=7,7Hz, 1H); 7,55ppm (d, *J*=15,45Hz, 1H); 7,83ppm (d, *J*=9,0Hz, 1H); 7,84ppm (d, *J*=15,45Hz, 1H); 13,28ppm (s, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz - CDCl₃): δ: 192,0; 166,3; 163,7; 159,6; 144,5; 136,1; 131,3; 129,9; 121,1; 120,6; 116,9; 114,8; 114,2; 108,6; 104,3; 96,2; 68,2; 62,2; 31,6; 30,0; 29,2; 25,7; 25,0; 22,6; 18,5; 14,1.

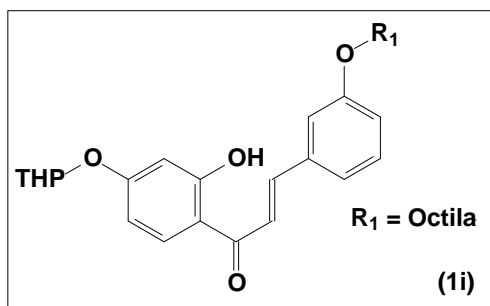
7.1.8.9 2-Hidroxi-4-Tetrahidropiranil-Fenil-3-Octoxi-Propenona (1i)

Figura 28: Estrutura do composto 1i.

Dados espectroscópicos de **(1i)**: Espectros nas páginas 103/104.

RMN de ^1H (200 MHz - CDCl_3): δ : 0,89ppm (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H); 1,21–2,11ppm (m, 18H); 3,55–3,93ppm (m, 2H); 4,0ppm (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H); 5,51ppm (m, 1H); 6,60ppm (dd, $J_1=8,90\text{Hz}$, $J_2=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,67ppm (d, $J=2,40\text{Hz}$, 1H); 6,96ppm (ddd, $J_1=8,0\text{Hz}$, $J_2=2,4\text{Hz}$, $J_3=1,0\text{Hz}$, 1H); 7,16ppm (m, 1H); 7,22ppm (dm, $J=7,8\text{Hz}$, 1H); 7,30ppm (dd, $J_1=7,8\text{Hz}$, $J_2=6,3\text{Hz}$, 1H); 7,55ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 7,83ppm (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H); 7,84ppm (d, $J=15,40\text{Hz}$, 1H); 13,28ppm (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz - CDCl_3): δ : 192,0; 166,3; 163,7; 159,6; 144,5; 136,1; 131,3; 129,9; 121,1; 120,6; 116,9; 114,8; 114,2; 108,6; 104,3; 96,2; 68,2; 62,2; 31,8; 30,0; 29,3; 26,1; 25,0; 22,7; 18,5; 14,1.

7.1.9 PREPARO DAS CHALCONAS UTILIZANDO MICROONDAS**7.1.9.1 7-Hidroxi-4-Tetrahidropiranil-Fenil-4-Metoxi-Propenona (2a)**

Em um balão de 50mL foi adicionado a resacetofenona protegida (12) 0,118g (0,5 mmol), *p*-metoxi-benzaldeído 0,136g (1mmol) e metanol (5mL). Adicionou-se uma solução de KOH 1,12g (20mmol) 8mL de metanol com pedaços de porcelana. A mistura

foi colocado no forno microondas caseiro e submetido a um pulso de 60s. Após este período o meio reacional foi transferido para o gelo, formando um precipitado que foi filtrado a vácuo, e recristalizado em etanol obtendo-se a molécula 2a com rendimento de 54,74%. O mesmo procedimento foi empregado a obtenção das moléculas da classe chalcona (2b – 2i), mudando entre elas o tempo de reação. Os rendimentos das moléculas e tempo de reação foram de: 2b com 2min e 20s com rendimento de 56%, 2c com 1min e 30s e 52% de rendimento, 2d em 1min e 30s com rendimento de 61,5%, 2e em 3min com rendimento de 49%, 2f em 2min e 20s com rendimentos de 30,5%, 2g em 2min com rendimento de 35%, 2h em 3min com rendimento de 38%, 2i 3min e 20s com rendimento de 31,5%.

Os dados espectroscópicos são iguais as chalconas descritas no item 7.1.8.

7.1.10 PREPARO DAS FLAVONAS NO MÉTODO CONVENCIONAL^{52,53,56}

7.1.10.1 7-Hidroxi-2-(4-Methoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3a)

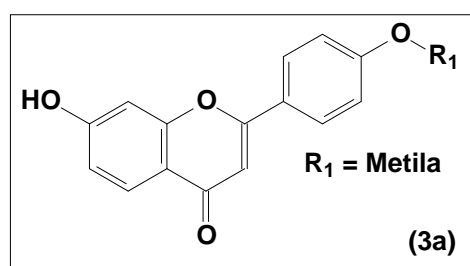


Figura 29: Estrutura do composto 3a.

Em um balão de 50mL foi adicionado a chalcona 1a 0,350g (1mmol), iodo 0,05g (0.2mmol) e dimetil sulfoxido 15mL. A mistura ficou sob forte agitação a uma temperatura de 140°C, sob atmosfera de argônio durante 5H. A reação foi extraída com acetato de etila

e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3x), e solução saturada de sulfito de sódio (2x). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada em rota-evaporador. O produto foi recristalizada em etanol/água (1:1, v/v), obtendo a molécula 3^a, com rendimento de 41%. O mesmo procedimento foi empregado nas flavonas 3b – 3i. A molécula 3b teve rendimento de 46%, a 3c de 49%, 3d de 65%, 3e de 54%, 3g de 40%, 3h de 60%.

Dados espectroscópicos de (3a): Espectros nas páginas 105/106/107.

RMN de ¹H (400MHz - CDCl₃): δ : 3,86ppm (s, 3H); 6,80ppm (s, 1H); 6,96ppm (dd, $J_1=8,6\text{Hz}$ $J_2=2,2\text{Hz}$, 1H); 7,0ppm (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H); 7,11ppm (d, $J=9,0\text{Hz}$, 2H); 7,89ppm (d, $J=8,65\text{Hz}$, 1H); 8,0ppm (d, $J=9,0\text{Hz}$, 2H).

RMN de ¹³C (100MHz - CDCl₃): δ : 176,2; 162,5; 162,0; 161,9; 157,4; 128,1; 127,9; 126,4; 114,8; 114,6; 114,4; 105,1; 102,5; 55,4.

E. M. m/z (abund. relativa %): 268 (100), 225 (21), 207 (24), 132 (65).

7.1.10.2 7-Hidroxi-2-(4-Etoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3b)

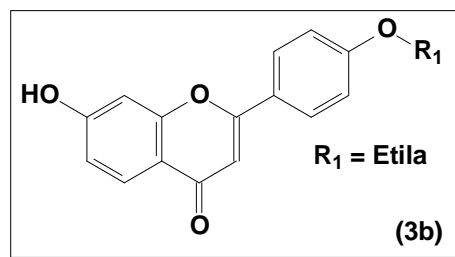


Figura 30: Estrutura do composto 3b.

Dados espectroscópicos de (3b): Espectros nas páginas 108/109/110.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 1,33ppm (t, $J=6,9\text{Hz}$, 3H); 4,0ppm (q, $J=6,9\text{Hz}$, 2H); 6,74ppm (s, 1H); 6,89ppm (dd, $J_1=8,60\text{Hz}$ $J_2=2,30\text{Hz}$, 1H); 6,96ppm (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H); 7,04ppm (d, $J=8,9\text{Hz}$, 2H); 7,85ppm (d, $J=8,60\text{Hz}$, 1H); 7,96ppm (d, $J=8,90\text{Hz}$, 2H); 10,71ppm (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100MHz - CDCl_3): δ : 176,1; 162,4; 161,9; 161,0; 157,2; 127,8; 126,3; 123,1; 116,0; 114,7; 114,7; 104,9; 102,4; 63,3; 14,3.

E. M. m/z (abund. relativa %): 282 (100), 253 (54), 226 (53), 137 (39), 118 (43).

7.1.10.3 7-Hidroxi -2-(4-Butoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3c)

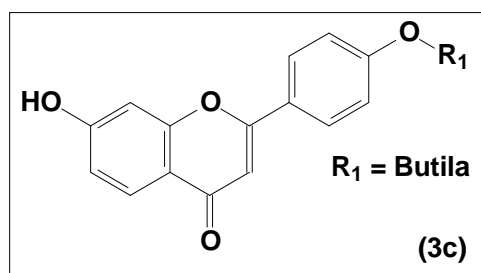


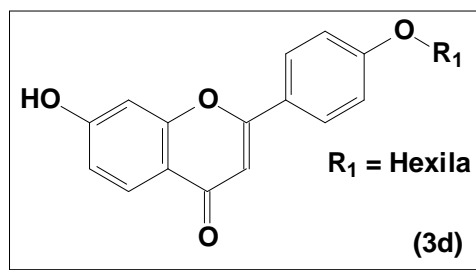
Figura 31: estrutura do composto 3c

Dados espectroscópicos de (3c): Espectros nas páginas 111/112/113.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 0,94ppm (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H); 1,34-1,54/1,62-1,80ppm (m, 4H); 4,0ppm (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H); 6,80ppm (s, 1H); 6,93ppm (dd, $J_1=8,6\text{Hz}$ $J_2=2,2\text{Hz}$, 1H); 7,0ppm (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H); 7,1ppm (d, $J=8,9\text{Hz}$, 2H); 7,89ppm (d, $J=8,60\text{Hz}$, 1H); 7,99ppm (d, $J=8,90\text{Hz}$, 2H).

RMN de ^{13}C (100MHz - CDCl_3): δ : 176,4; 162,6; 162,1; 161,4; 157,4; 128,0; 126,5; 123,2; 116,1; 114,9; 105,0; 102,5; 67,5; 30,6; 18,7; 13,7.

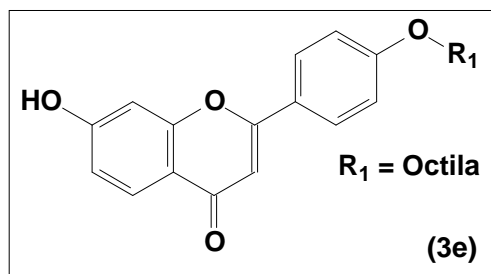
M. m/z (abund. relativa %): 282 (100), 253 (54), 226 (52), 118 (42), 137 (39).

7.1.10.4 7-Hidroxi-2-(4-Hexiloxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3d)Figura 32: Estrutura do composto **3d**.

Dados espectroscópicos de **(3d)**: Espectros nas páginas 114/115.

RMN de ¹H (400MHz - CDCl₃): δ: 0,87ppm (t, *J*=7,16Hz 3H); 1,36ppm (m, 4H); 1,73ppm (m, 4H); 4,06ppm (t, *J*=6,50Hz, 2H); 6,77ppm (s, 1H); 6,91ppm (dd, *J*₁=8,68Hz *J*₂=2,24Hz, 1H); 6,98ppm (d, *J*=2,19Hz, 1H); 7,08ppm (d, *J*=8,99Hz, 2H); 7,87ppm (d, *J*=8,70Hz, 1H); 7,99ppm (d, *J*=8,99Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100MHz - CDCl₃): δ: 176,2; 162,5; 162,0; 161,3; 157,3; 126,3; 123,2; 116,0; 114,9; 114,8; 105,0; 102,4; 67,8; 30,9; 28,4; 25,0; 21,9; 13,8.

7.1.10.5 2-(4-Octiloxifenil)-7-Hidroxi-4h-Cromen-4-Ona (3e)Figura 33: Estrutura do composto **3e**.

Dados espectroscópicos de **(3e)**: Espectros nas páginas 116/117.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 0,86ppm (m, 3H); 1,14-1,79ppm (m, 12H); 4,06ppm (q, $J=6,45\text{Hz}$, 2H); 6,88ppm (s, 1H); 6,91ppm (dd, $J_1=8,7\text{Hz}$ $J_2=2,11\text{Hz}$, 1H); 6,98ppm (d, $J=2,05\text{Hz}$, 1H); 7,11ppm (d, $J=8,80\text{Hz}$, 2H); 7,87ppm (d, $J=8,66\text{Hz}$, 1H); 8,11ppm (d, $J=8,66\text{Hz}$, 2H).

RMN de ^{13}C (100MHz - CDCl_3): δ : 175,9; 162,4; 162,2; 161,4; 156,2; 128,0; 126,1; 122,8; 116,7; 114,9; 114,8; 113,3; 104,6; 102,3; 74,0; 67,7; 31,1; 28,5; 25,3; 21,9; 13,8.

7.1.10.6 7-Hidroxi-2-(3-Etoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3f)

Produto não isolado.

7.1.10.7 7-Hidroxi-2-(3-Butoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3g)

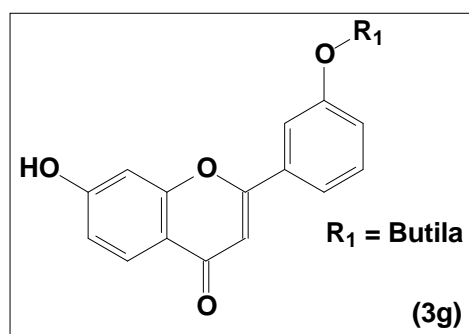
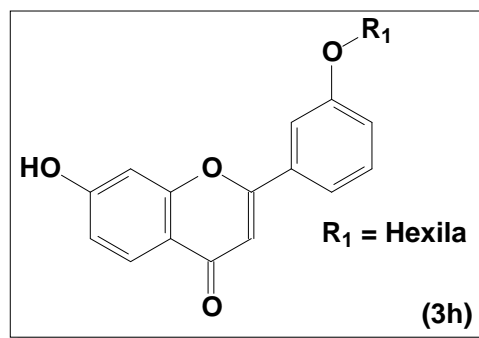


Figura 34: Estrutura do composto **3g**.

Dados espectroscópicos de **(3g)**: Espectro na página 118.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 0,96ppm (t, $J=7,4$ 3H); 1,47ppm e 1,74ppm (m, 4H); 4,08ppm (q, $J=6,60\text{Hz}$, 2H); 6,92ppm (s, 1H); 6,93ppm (dd, $J_1=8,7\text{Hz}$ $J_2=2,2\text{Hz}$, 1H); 7,0ppm (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H); 7,13ppm (m, 1H); 7,46ppm (m, 1H); 7,53 (m, 1H); 7,59ppm (m, 1H); 7,89ppm (d, $J=8,69\text{Hz}$, 1H); 10,77ppm (s, 1H).

7.1.10.8 7-Hidroxi-2-(3-Hexiloxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3h)Figura 35: Estrutura do composto **3h**.

Dados espectroscópicos de **(3h)**: Espectros nas páginas 119/120.

RMN de ^1H (400MHz - CDCl_3): δ : 0,89ppm (t, $J=6,59$ 3H); 1,27-1,48ppm/1,74 (m, 8H); 4,07ppm (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H); 6,91ppm (s, 1H); 6,94ppm (dd, $J_1=8,67\text{Hz}$ $J_2=2,0\text{Hz}$, 1H); 7,02ppm (d, $J=2,02\text{Hz}$, 1H); 7,11ppm (m, 1H); 7,47ppm (m, 1H); 7,54 (m, 1H); 7,60ppm (m, 1H); 7,89ppm (d, $J=8,68\text{Hz}$, 1H); 10,77ppm (s, 1H).

7.1.10.9 7-Hidroxi-2-(3-Octiloxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (3i)

Produto não isolado.

7.1.11 PREPARO DAS FLAVONAS NO MÉTODO EM MICROONDAS**7.1.11.1 7-Hidroxi-2-(4-Methoxifenil)-4h-Cromen-4-Ona (4a)**

Em um balão de 50mL foi adicionado a chalcona 1a 0,350g (1mmol), iodo 0,05g (0.2mmol) e dimetil sulfoxido 15mL. A mistura foi colocada dentro do microondas e dado 3 pulsos de 5min cada. O produto foi extraído com acetato de etila, lavado com solução

saturada de cloreto de sódio (3x) e solução saturada de sulfito de sódio (2x). O solvente foi concentrado em rotaevaporado e Recristalizada em etanol/água (1:1,v/v), obtendo-se o produto desejado (**4a**) com rendimento de 30%. O mesmo procedimento foi empregado nas flavonas 4b – 4i obtendo um espectro igual as flavonas 3a – 3i.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CROUVEZIER, S.; POWELL, B.; KEIR, D.; YAQOOB, P.; The Effects Of Phenolic Components Of Tea On The Production Of Pro - And Anti-Inflammatory Cytokines By Human Leukocytes In Vitro. *Cytokine*. 13. 280-286. **(2001)**.
2. MIDDLETON, Jr. E.; KANDASWAMI, C.; Effects Of Flavonoids On Immune And Inflammatory Cell Functions. *Biochemical Pharmacology*. 43. (6). 1167-1179. **(1992)**.
3. BALSINDE, J.; BALBOA, M. A.; INSEL, P. A.; DENNIS, E. A.; Regulation And Inhibition Of Phospholipase A2. *Ann. Rev. Pharm. Toxic.* 39. 175-189. **(1999)**.
4. KANASHIRO, M. M.; ESCOARD, R. C. M.; PETRESKI, J. H., PRATES, M. V., ALVES, E. W., MACHADO, O. L. T., SILVA, W. D.; KIPNIS, T. L.; *Biochem. Pharmacol.* 64. 1179 p. **(2002)**.
5. BALSINDE, J.; WINSTEAD, M. V., DENNIS, E. A.; *FEBS Letters*. 531. 2p. **(2002)**.
6. ZHAO, S.; DU, X.; CHAI, M.; CHEN, J.; ZHOU, Y.; SONG, J.; Secretory Phospholipase A2 Induces Apoptosis Via A Mechanism Involving Ceramide Generation. *Biochim. Biophys. Acta*. 1581. 75-88. **(2002)**.
7. TAKETO, M. M.; SONOSHITA, M.; Phospholipase A2 And Apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta*. 1585. 72-76. **(2002)**.
8. KONTOS, A. H.; WEI, E. P.; POVLISHOCK, J. T.; DIETRICH, W. D.; MAGIERIA, C. J.; ELLIS, E. F.; *Science*. 209. 1240-1242. **(1980)**.
9. PENTLAND, A. P.; MORRISON, A. R.; JACOBS, S. C.; HRUZA, L. L.; HEBERT, J. S.; PACKER, L.; Tocopherol Analogs Suppress Arachidonic Acid Metabolism Via Phospholipase Inhibition. *J. Biol. Chem.* 267. (22). 15578-15584. **(1992)**.

10. ABATE, A.; YANG, G.; DENNERY, P. A.; OBERLE, S.; SCHRODER, H.; Synergistic Inhibition Of Cyclooxygenase-2 Expression By Vitamin E And Aspirin. *Free Radical Biology & Medicine*. 29. (11). 1135-1142. **(2002)**.
11. WILLIAMS, C. A.; GRAYER, R. J.; Anthocyanins And Other Flavonoids. *Natural Products Reports*. 21. 539-573. **(2004)**.
12. CHANDRA, V.; JASTI, J.; KAUR, P.; BETZEL, C.; SRINIVASAN, A.; SINGH, T. P.; First Structural Evidence Of A Specific Inhibition Of Phospholipase A2 By A-Tocopherol (Vitamin E) And Its Implications In Inflammation: Crystal Structure of the Complex Formed Between Phospholipase A2 and α -Tocopherol at 1.8 Å Resolution. *J Mol Biol*. Jul 5. 320. (2). 215-222. **(2002)**.
13. a) LINDAHL, M., TAGESSON, C.; Flavonoids As Phospholipase A2 Inhibitors: Importance Of Their Structure For Selective Inhibition Of Group Ii Phospholipase A2. *Inflammation*. 21. (3). 347-356. **(1997)**. b) LINDAHL, M.; TAGESSON, C.; Selective Inhibition Of Group Ii Phospholipase A2 By Quercetin. *Inflammation*. 17. (5). 573-582. **(1993)**.
14. FORMICA, J. V.; REGELSON, W.; Review Of The Biology Of Quercetin And Related Bioflavonoids. *Food And Chemical Toxicology*. 33. (12). 1061-1080. **(1995)**.
15. RODRIGUES, H. G.; DINIZ, Y. S. A.; FAINE, L. A.; ALMEIDA, J. A.; FERNANDES, A. A. H.; NOVELLI, E. L. B.; Suplementação Nutricional Com Anti-Oxidantes Naturais: Efeito Da Rutina Na Concentração De Colesterol-HDL. *Rev. Nutr.*, Campinas. 16. (3). 315-320. **(2003)**.
16. HARBONE, J. B.; The Flavonoids Advances In Research Since 1986; 1994, Chapman and Hall, London, 1 p.
17. a) STEVENS, J. F.; MIRANDA, C. L.; BUHLER, D. R.; DEINZER, M. L.; *J. Am. Soc. Brew. Chem.* 56. 136-145. **(1998)**. b) RODRIGUEZ, R. J.; MIRANDA, C. L.; STEVENS, J. F.; DEINZER, M. L.; BUHLER, D. R.; *Food And Chemical Toxicology*. 39. (5). 437-445. **(2001)**.

18. Di CARLO, G.; MASCOLO, N.; IZZO, A. A.; CAPASSO, F.; Flavonoids: Old And New Aspects Of A Class Of Natural Therapeutic Drugs. *Life Sci.* 65. (4). 337-353. **(1999)**.
19. PIETTA, P. G.; Flavonoids As Antioxidants. *Journal of Natural Products*. 63. (7). 1035-1042. **(2000)**.
20. SINGH, H.; PRATAP, R.; A Convenient One-Pot Synthesis Of 7-Hydroxy-Isoflavones From Resorcinol With Substituted Phenylacetic Acids. *Tetrahedron Letters*. 47. 8161-8163. **(2006)**.
21. KIM, H. P.; PHAM, H. T.; ZIBOH, V. A.; Flavonoids Differentially Inhibit Guinea Pig Epidermal Cytosolic Phospholipase A2. *Prostaglandins Leukotrienes And Essential Fatty Acids*. 65. (5&6). 281-286. **(2001)**.
22. HARBONE, J. B.; WILLIAMS, C. A.; Advances In Flavonoid Research Since 1992. *Phytochemistry*. 55. 481-504. **(2000)**.
23. SPANOS, G. A.; WROLSTAD, R. E.; *J. Agric. Food Chem.* 40. 1478-1487. **(1992)**.
24. CHIARADIA; L. D.; VÍTOR, C. E.; VIEIRA, A. A.; LEAL, P. C.; NUNES R. J.; YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B.; Avaliação De Chalconas Derivadas da 2,4,6-Trimetóxi-Acetofenona Sobre Processo Inflamatório Induzido Em Células RAW 264.7. 29^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ. Águas de Lindóia – SP. **(2006)**.
25. FURUTA, T.; KIMURA, T.; KONDO, S.; MIHARA, H.; WAKIMOTO, T.; NUKAYA, H.; TSUJI, K.; TANAKA, K.; Concise Total Synthesis Of Flavone C-Glycoside Having Potent Anti-Inflammatory Activity. *Tetrahedron*. 60. 9375-9379. **(2004)**.
26. BALLESTEROS, J. F; SANZ, M. J.; UBEDA, A.; MIRANDA, M. A.; IBORRA, S.; PAYA, T. M.; ALCARAZ, M. J.; Synthesis And Pharmacological Evaluation Of 2'-Hydroxychalcones And Flavones As Inhibitors Of Inflammatory Mediators Generation. *J. Med. Chem.* 38. 2794-2797. **(1995)**.

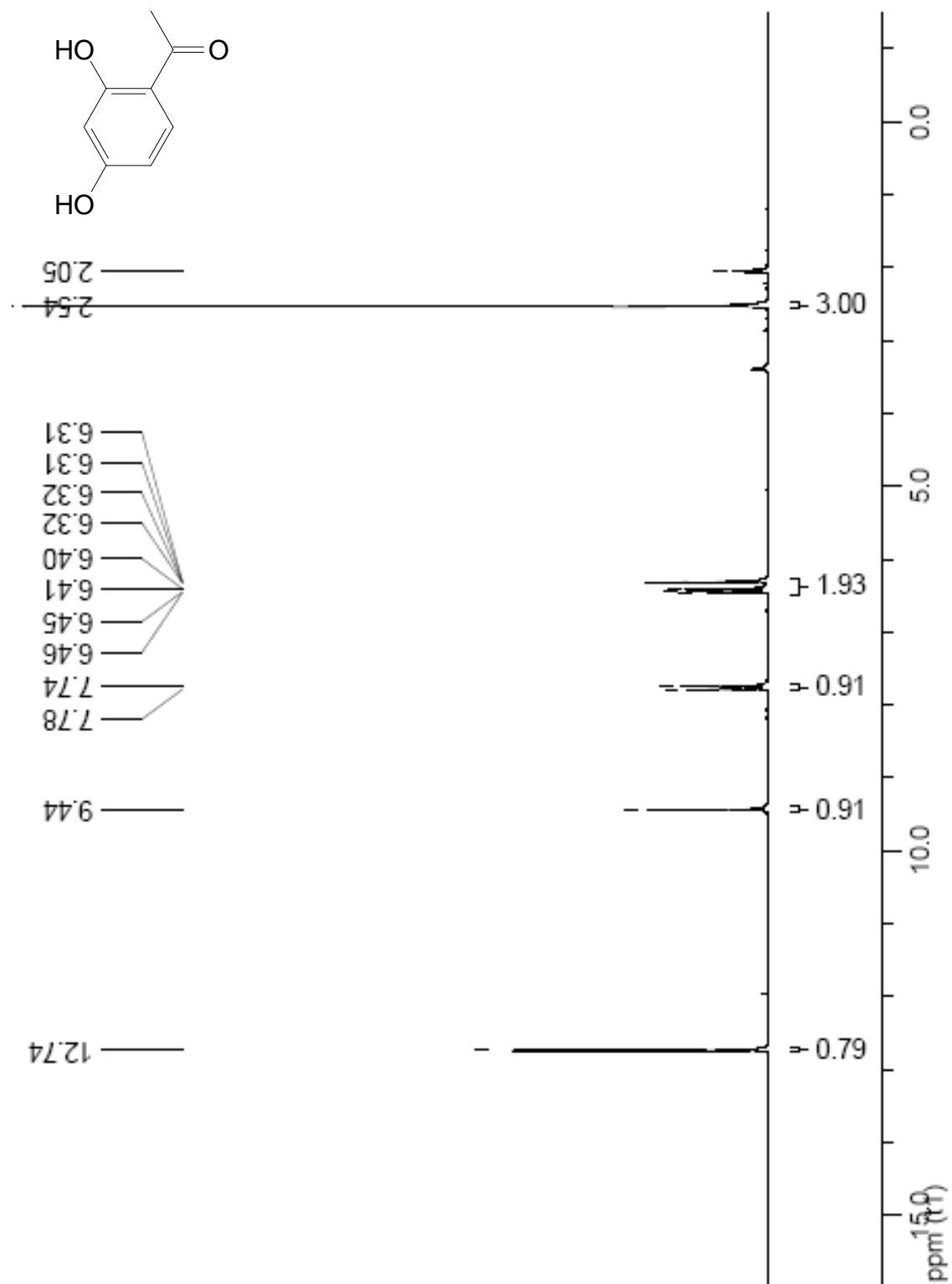
27. HAVSTEEN, H. B.; The Biochemistry And Medical Significance Of The Flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*. 96. 67-202. (2002).
28. MENDONÇA, A. R. J.; RODRIGUES L.; VIANA, G. S. B.; Análise Clínica E Morfológica Da Conjuntivite Alérgica Induzida Por Ovalbumina E Tratada Com Chalcona Em Cobaias. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 19. (1). 43-48. (2004).
29. KINI, R. M. V.; Enom Phospholipase A2 Enzymes: Structure, Function And Mechanism; Chichester: John Wiley, 1 p. (1997).
30. KANASHIRO, M. M.; ESCOCARD, R. C. M. M.; PETRETSKI, J. H.; PRATES, M. V.; ALVES, E. W.; MACHADO, O. L. T.; SILVA, D. W.; KIPNIS, T. L.; Biochemical And Biological Properties Of Phospholipases A2 From Bothrops Atrox Snake Venom. *Biochemical Pharmacology*. 64. 1179-1186. (2002).
31. SALA, A.; RECIO, M. C.; GINER, R. M.; MANEZ, S.; RIOS, J. L. Anti-Phospholipase A2 And Anti-Inflammatory Activity Of Santolina Chamaecyparissus. *Life Sciences*. 66. (2). 35-40. (2000).
32. MARINETTI, G. U.; The Action Of Phospholipase A On Lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta*. 98. (3). 554-565. (1965).
33. JOSEPH, J. S.; CHUNG, M. C. M.; MIRTISCHIN, P. J.; KINI, M. R.; Effect Of Snake Venom Procoagulants On Snake Plasma: Implications For The Coagulation Cascade Of Snakes. *Toxicon*. 40. 175-183. (2002).
34. DU, X. Y.; CLEMETSON, K. J.; Snake Venom L-Amino Acid Oxidases. **Toxicon**. 40. 659-665. (2002).
35. ALEXANDER, G.; GROTHUSEN, J.; ZEPEDA, H.; SCHWARTZMAN, R. J.; Gyroxin, A Toxin From The Venom Of Crotalus Durissus Terrificus, Is A Thrombin-Like Enzyme. *Alexande. Toxicon*. 26. (10). 953-960. (1998).
36. MEBS, D.; OWNBY, C. L.; *Pharmac. Ther.*, Pergamon: Britain. 48. 223p. (1990).
37. KONTOS, H. A.; WEI, E. P.; POVLISHOCK, J. T.; DIETRICH, W. D.; MAGIERA, C. J.; ELLIS, E. F.; Cerebral Arteriolar Damage By Arachidonic Acid And Prostaglandin G2. *Science*. 209. (4462). 1242-1245. (1980).

38. PENTLAND, A. P.; MORRISON, A. R.; JACOBS, S. C.; HRUZA, L. L.; HEBERT, J. S.; PACKER, L.; Tocopherol Analogs Suppress Arachidonic Acid Metabolism Via Phospholipase Inhibition. *The Journal of biological chemistry*. 267. (22). 1557-884. **(1992)**.
39. SANSEVERINO, A. M.; Microondas Em Síntese Orgânica. *Quím. Nova*. 4. (25). 660-667. **(2002)**.
40. a) GIGUERE, R. J.; BRAY, T. L.; DUNCAN, S. M.; Application Of Commercial Microwave Ovens Organic Synthesis. *Tetrahedron Lett.* 41. (27). 4945-4948. **(1986)**. b) GEDYE, R.; SMITH, F.; WESTAWAY, K. A. H.; BALDISERA, L.; LABERGE, L.; ROUSELL, J.; The Use Of Microwave Ovens For Rapid Organic Synthesis. *Tetrahedron Lett.* 3. (27). 279-282. **(1986)**.
41. KAPPE, C. O.; Controlled Microwave Heating In Modern Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 43. 6250-6284. **(2004)**.
42. DANDIA, A.; SINGH, R.; KHATURIA, S.; Microwave Enhanced Solid Support Synthesis Of Fluorine Containing Benzopyrano-Triazolo-Thiadiazepines As Potent Anti-Fungal Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 14. 1303-1308. **(2006)**.
43. SEIJAS, J. A.; VÁZQUEZ-T, P. M.; REBOREDO, C. R.; Solvent-Free Synthesis Of Functionalized Flavones Under Microwave Irradiation. *J. Org. Chem.* 70. 2855-2858. **(2005)**.
44. SARDA, S. R.; PATHAN, M. Y.; PAIKE, V. V.; PACHMASE, P. R.; JADHAV, W. N.; PAWAR, R. P.; A Facile Synthesis Of Flavones Using Recyclable Ionic Liquid Under Microwave Irradiation. *ARKIVOC*. (XVI). 43-48. **(2006)**.
45. a) BOSE, K. A.; GANGULY, N. S.; MANHAS, S. M.; HE, W.; SPECK, J.; Cold Microwave Chemistry: Synthesis Using Pre-Cooled Reagents. *Tetrahedron Letters*. 47. 3213-3215. **(2006)**. b) *Organic Syntheses*. Coll. Vol. 3, p.761. **(1955)**; Vol. 21, p.103. **(1941)**.
46. LIDSTROM, P.; TIERNEY, J.; WHATEY, B.; WESTMAN, J.; Microwave Organic Synthesis – A Review Assisted. *Tetrahedron*. 57. 9225-9283. **(2001)**.

47. HOSSAIN, M. M.; KAZUYO, Y. K.; TSUKAYAMA, M.; Microwave-Assisted Regioselective Synthesis of Natural 6-Prenylpolyhydroxyisoflavones And Their Hydrates With Hypervalent Iodine Reagents. *Tetrahedron*. 62. 8625-8635. (2006).
48. KABALKA, G. W.; MEREDDY; ARJUN, R.; *Tetrahedron Lett.* 46. 6315-6317. (2005).
49. LECOUTEY, C. D.; FOSSEY, C.; DEMUYNCK, L.; LEFOULON, F.; FABIS, F. R.; RAULT, S.; A Convenient Microwave-Assisted 5-Amination Of Flavones. *Tetrahedron*. 64. 11243-11248. (2008).
50. KURT, L.; CZAKÓ, B.; Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. Elsevier. 176-177, 184-185. (2005).
51. EGGERS, K.; FYLES, T. M.; PELAEZ, P. J., M.; *J. Org. Chem.* 66. 2966-2977. (2001).
52. COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELOS, M.; Substâncias Carboniladas e Derivados. Sociedade Brasileira de Química. 162-164. (2003).
53. SAROJINI, B. K.; NARAYANAB, B.; ASHALATHA, B. V.; INDIRA, J.; LOBO, K. G.; Synthesis, Crystal Growth And Studies On Non-Linear Optical Property Of New Chalcones. *Journal of Crystal Growth*. 295. 54-59. (2006).
54. SMITH, J. A.; MALONEY, D. J.; HECHT, S. M.; LANNIGAN, D. A.; Structural basis for the activity of the RSK-specific inhibitor, SL0101. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 15. 5018-5034. (2007).
55. CARPENTER, E.; OLHSSON, E.; TROCIEWITZ, U.; SCHWARTZ, J.; Microwave Processing of Bi₂Sr₂CaCu₂O₈. *Wisconsin Undergraduate Journal of sciences*. 1. 20-24. (2005).
56. a) HUANG, W.; CHIEN, P.; YANG, C.; LEE, A.; Novel Synthesis of Flavonoids of *Scutellaria baicalensis georgi*. *Chem. Pharm. Bull.* 51 (3) 339-340 (2003). b) JOO, Y. H.; KIM, J. K.; KANG, S.; NOH, M.; HA, J.; CHOI, J. K.; LIM, K. M.; LEE, C. H.; CHUNG, S.; 2,3-Diarylbenzopyran Derivatives as a Novel Class of

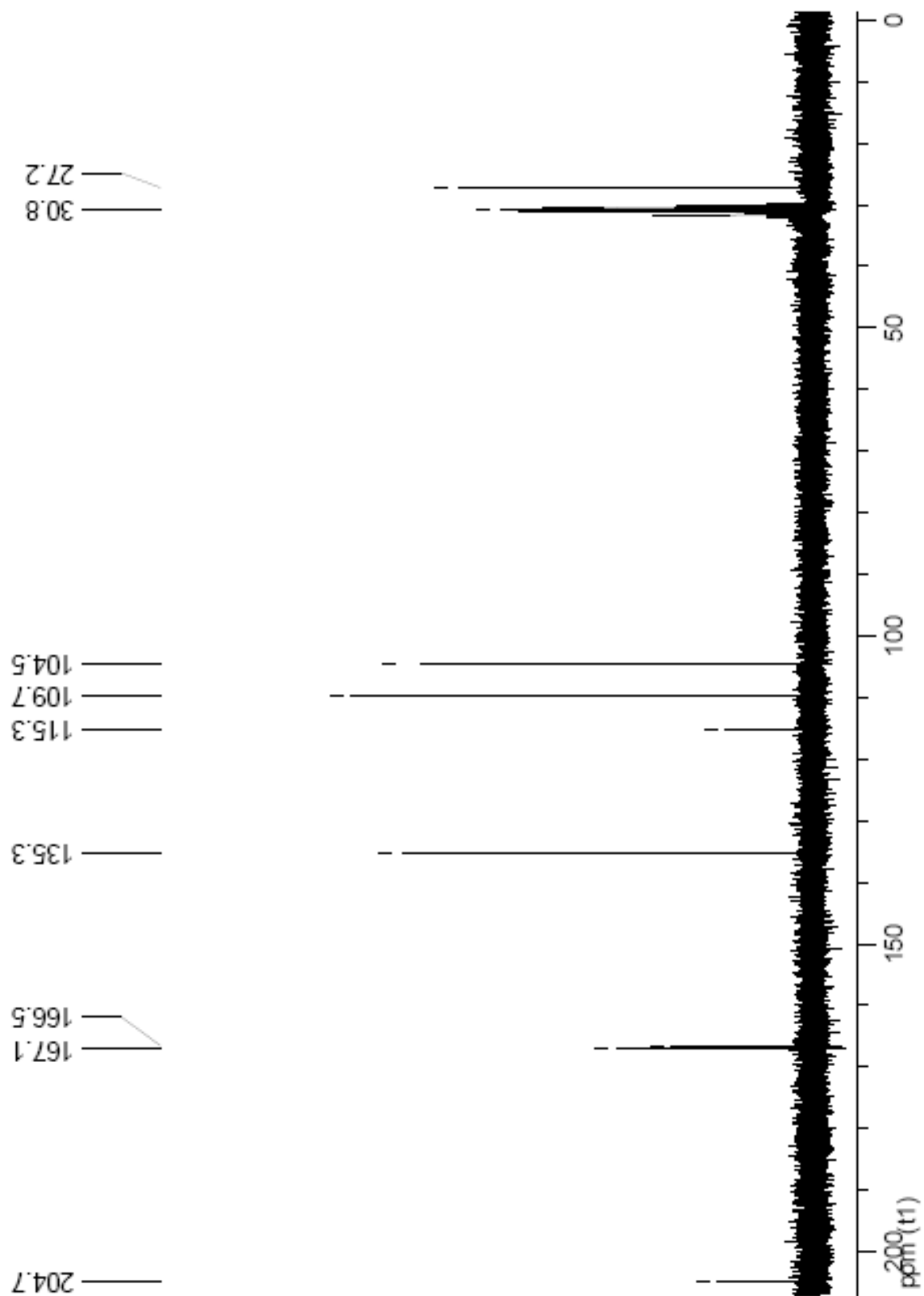
- Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.* 13. 413-417. (2003).
57. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; Purification of Laboratory Chemicals. Pergamon Press. 3a Ed.. (1988).

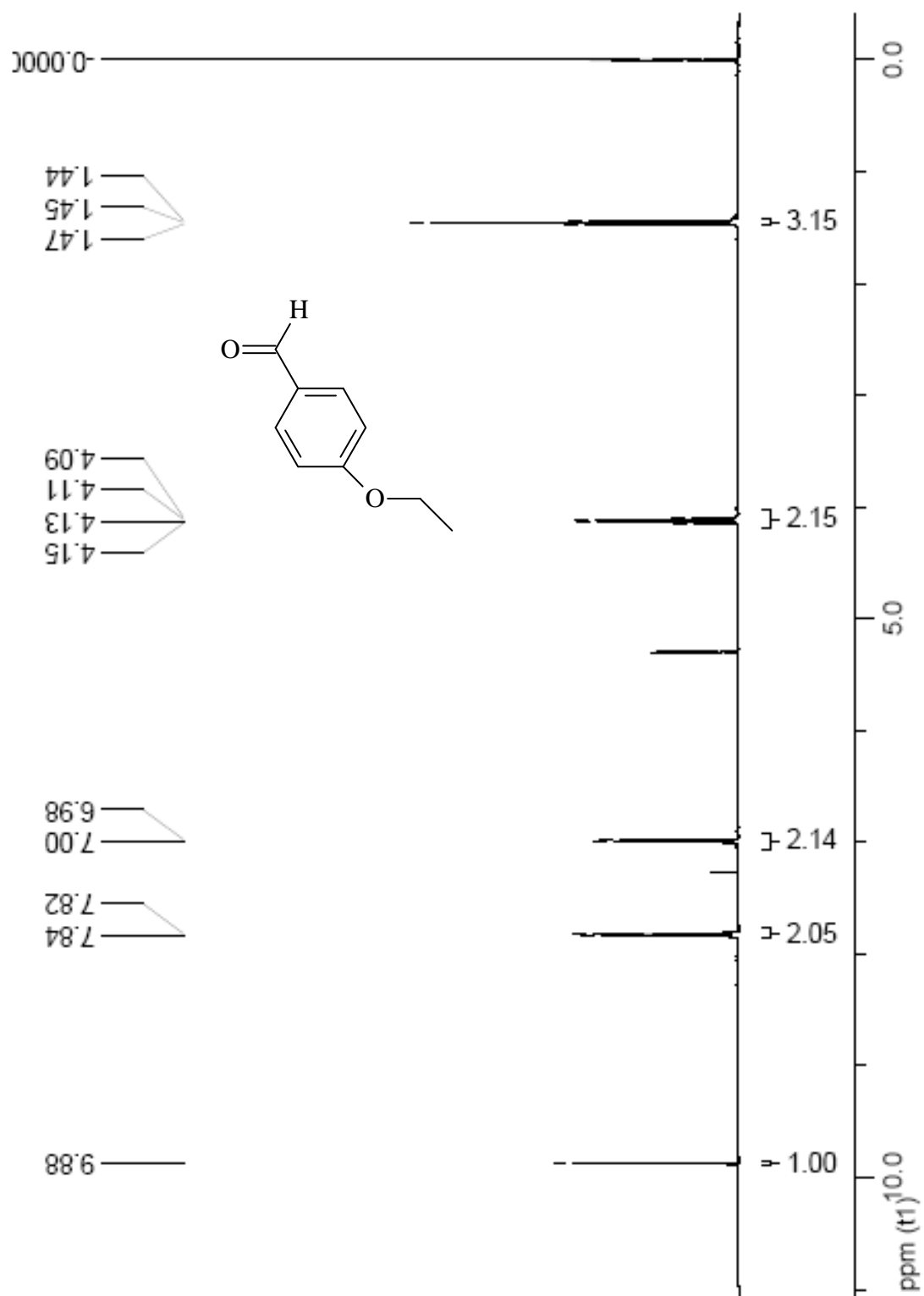
9 ESPECTROS SELECCIONADOS

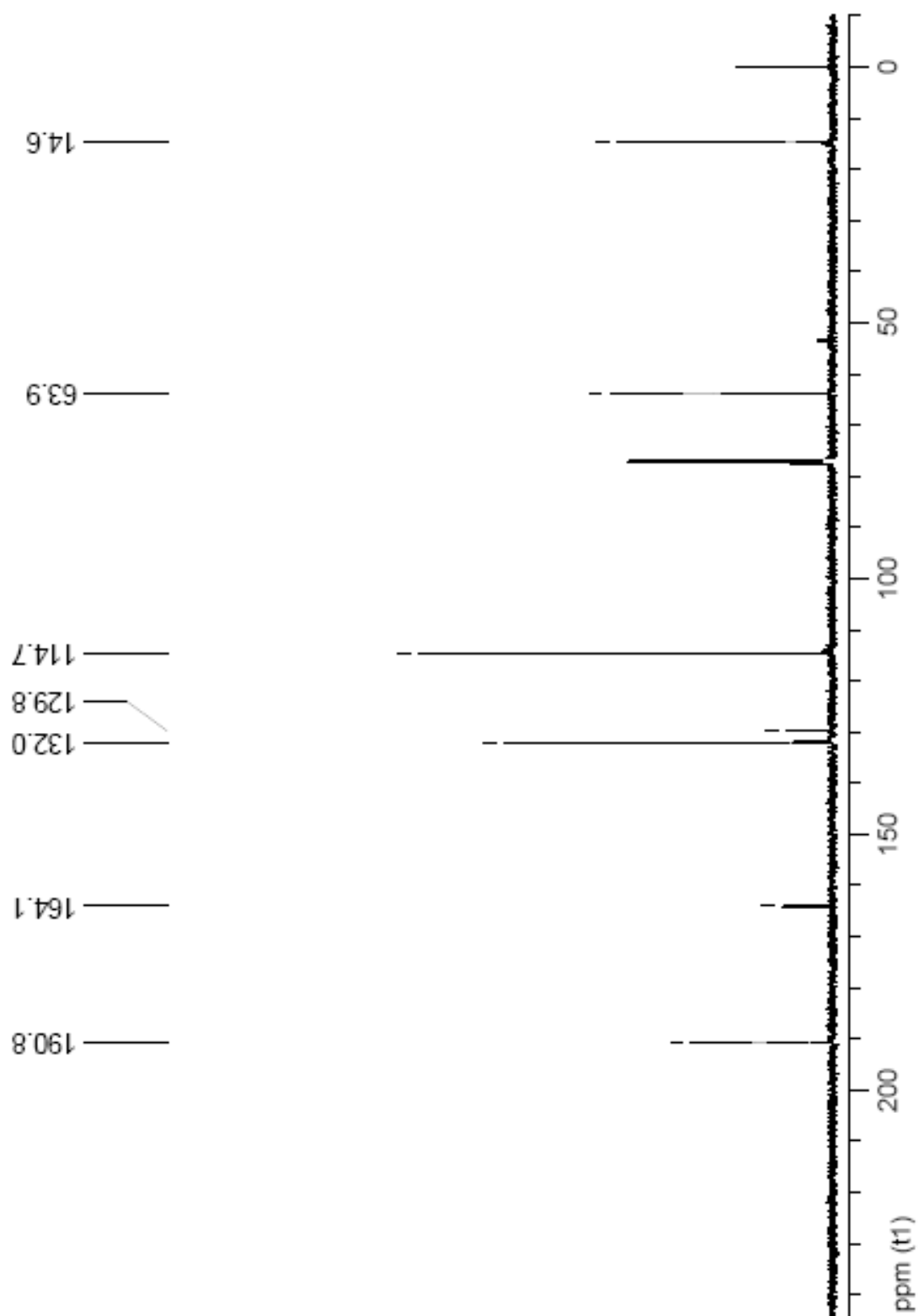
9.1 Espectro de RMN de ^1H da Resacetofenona (1)(200MHz-acetona- d_6)

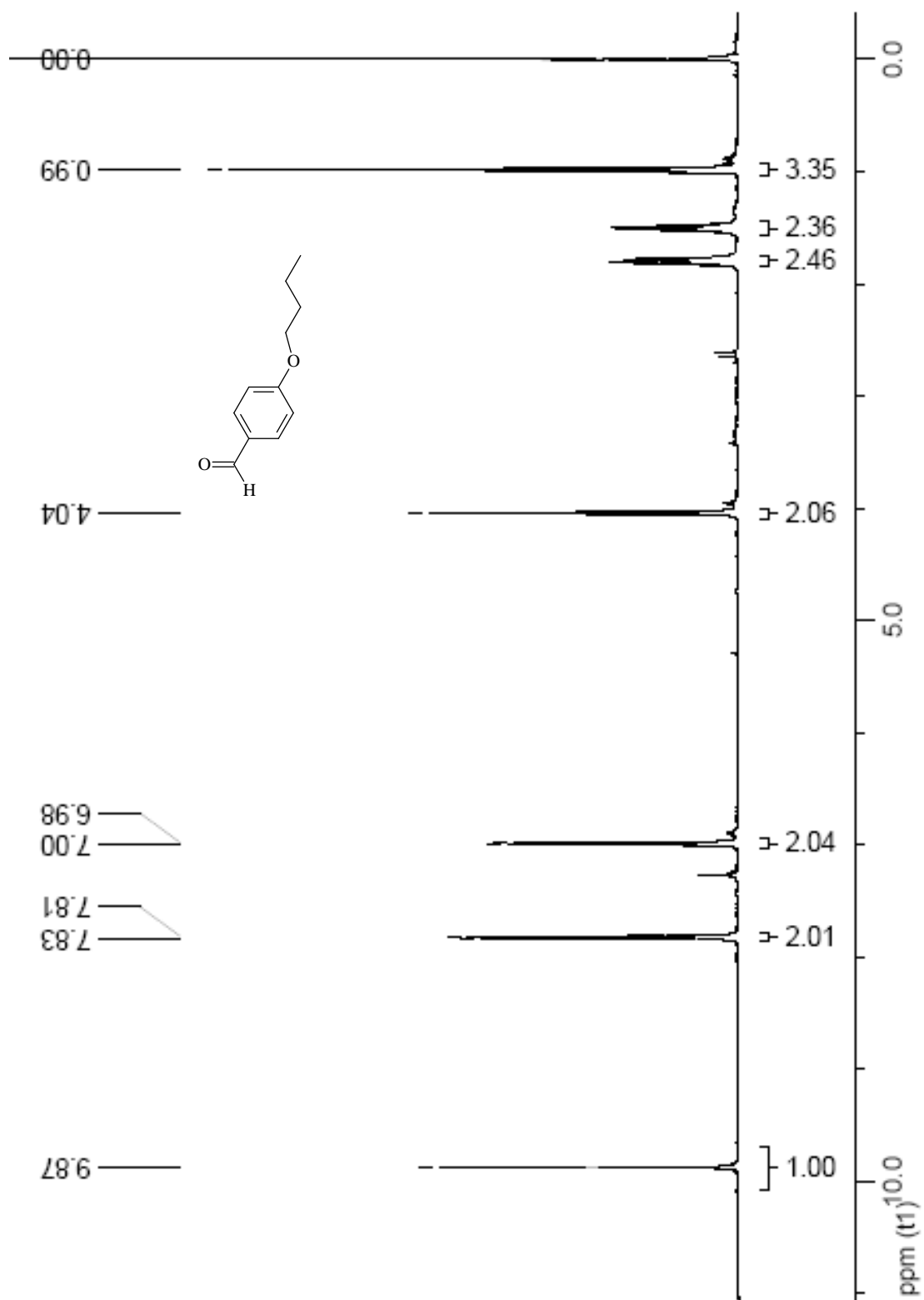
9.2 Espectro de RMN de ^{13}C da Resacetofenona (1)

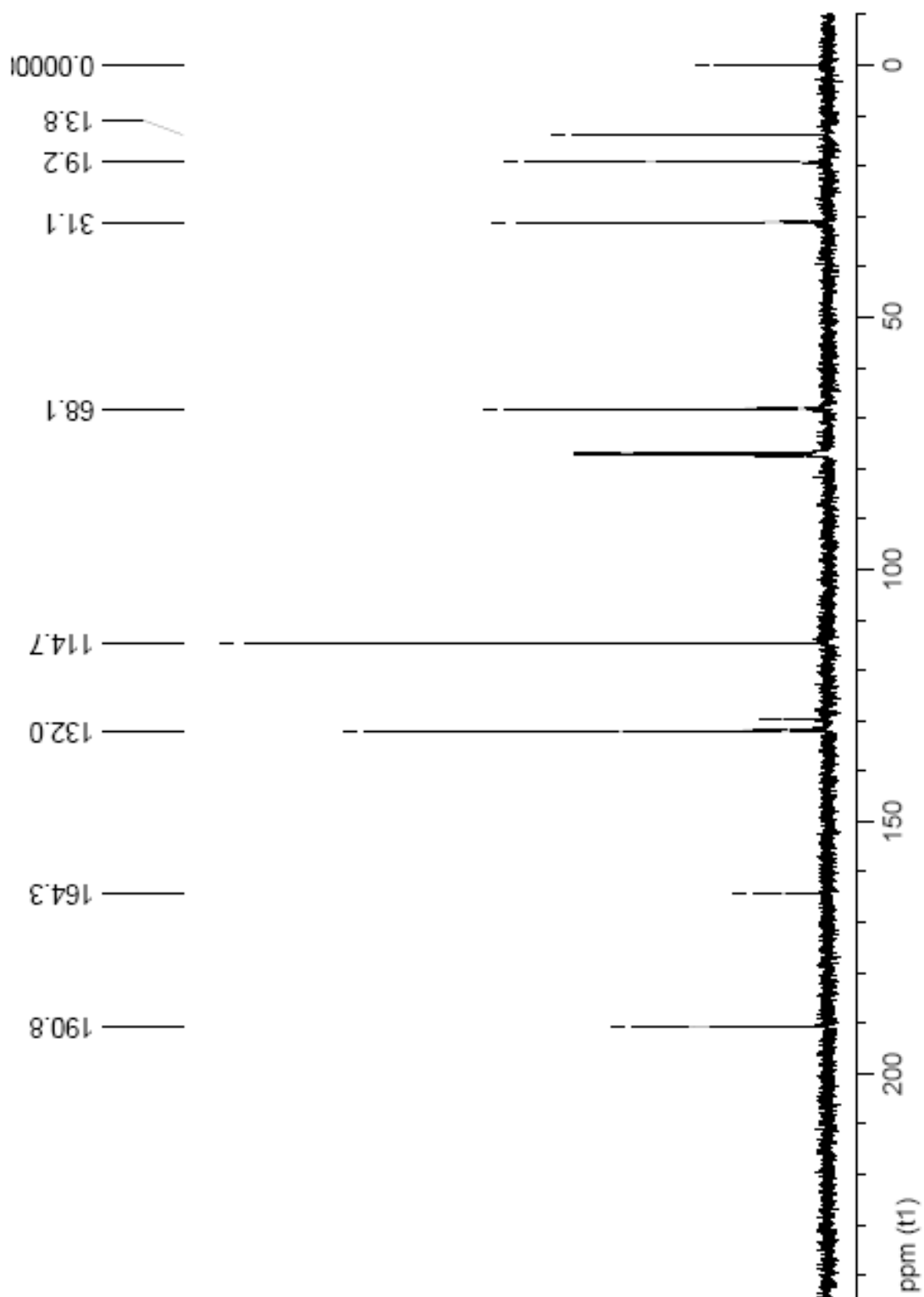
(50MHz-acetona- d_6)

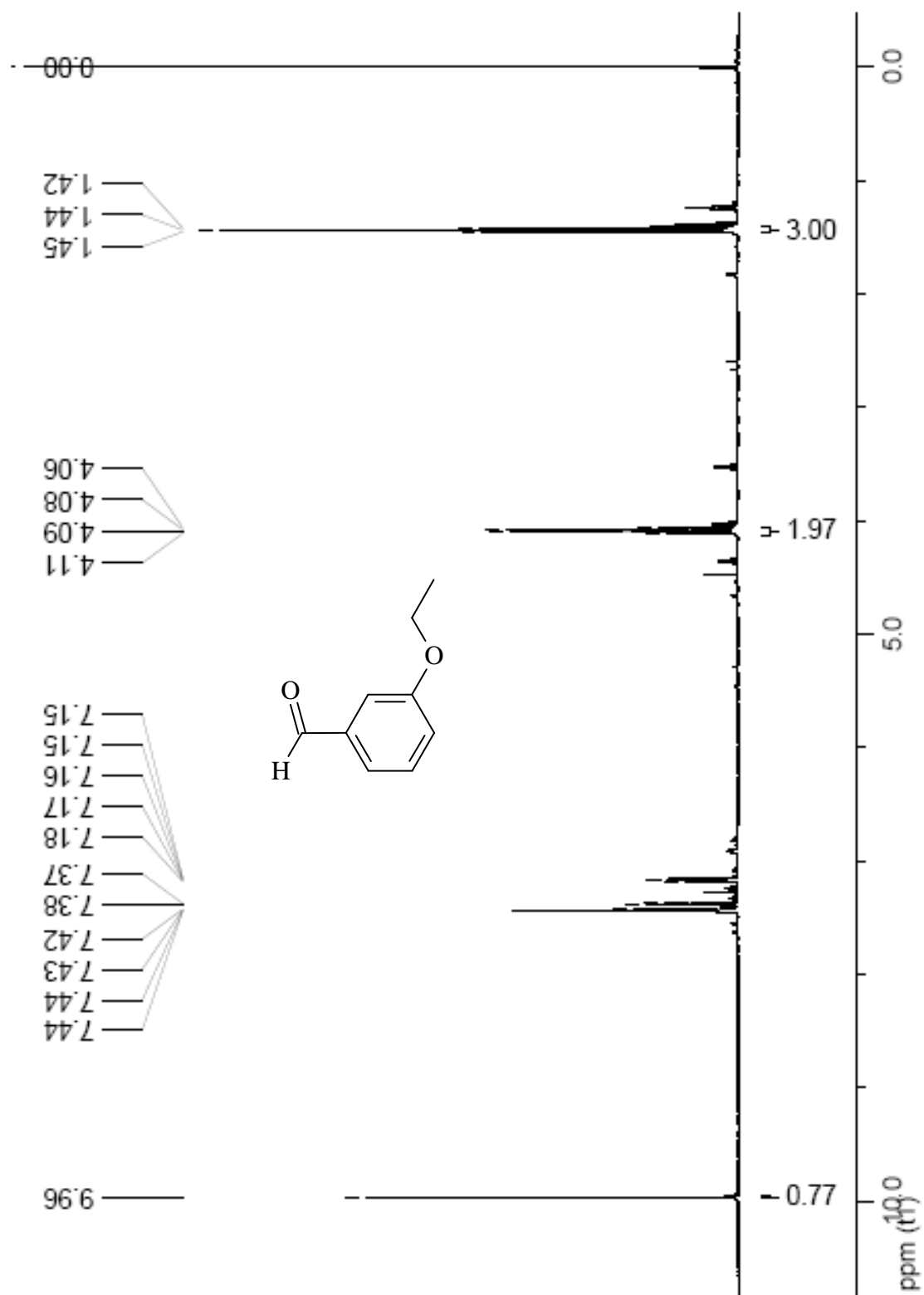


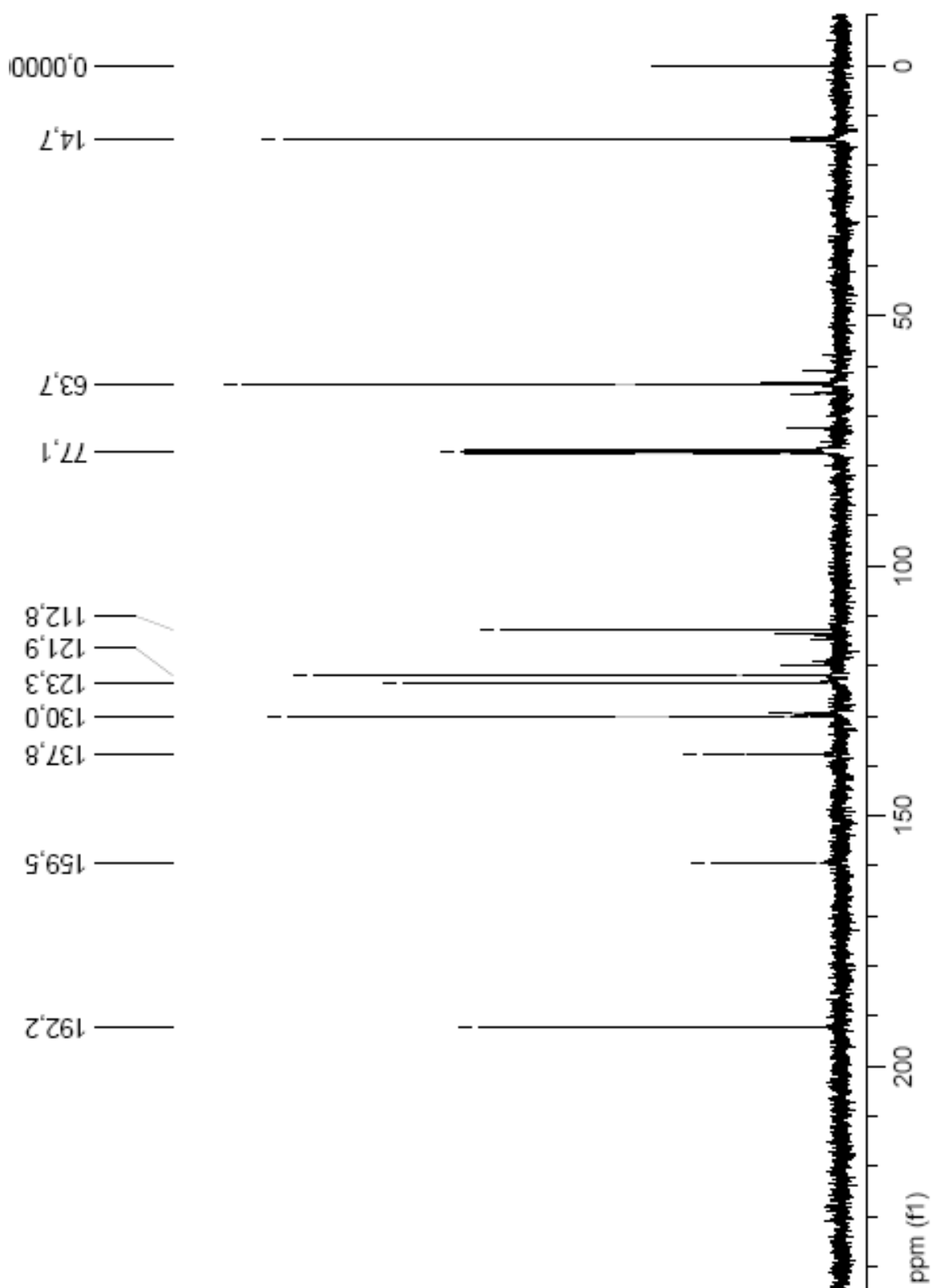
9.3 Espectro de RMN de ^1H do *p*-etoxi-benzaldeído (7b)(200MHz - CDCl_3)

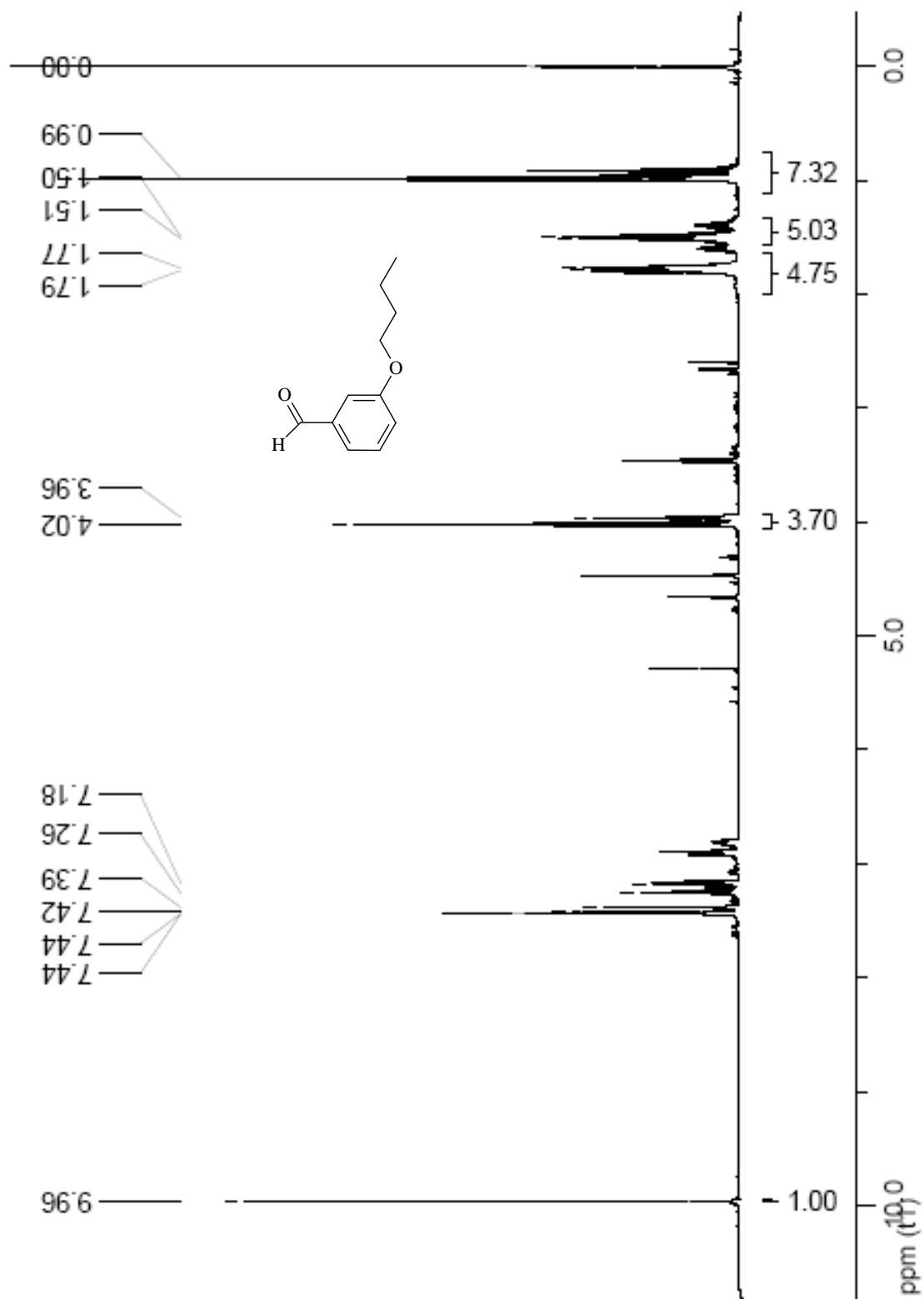
9.4 Espectro de RMN de ^{13}C do *p*-etoxi-benzaldeído (7b)(50MHz - CDCl_3)

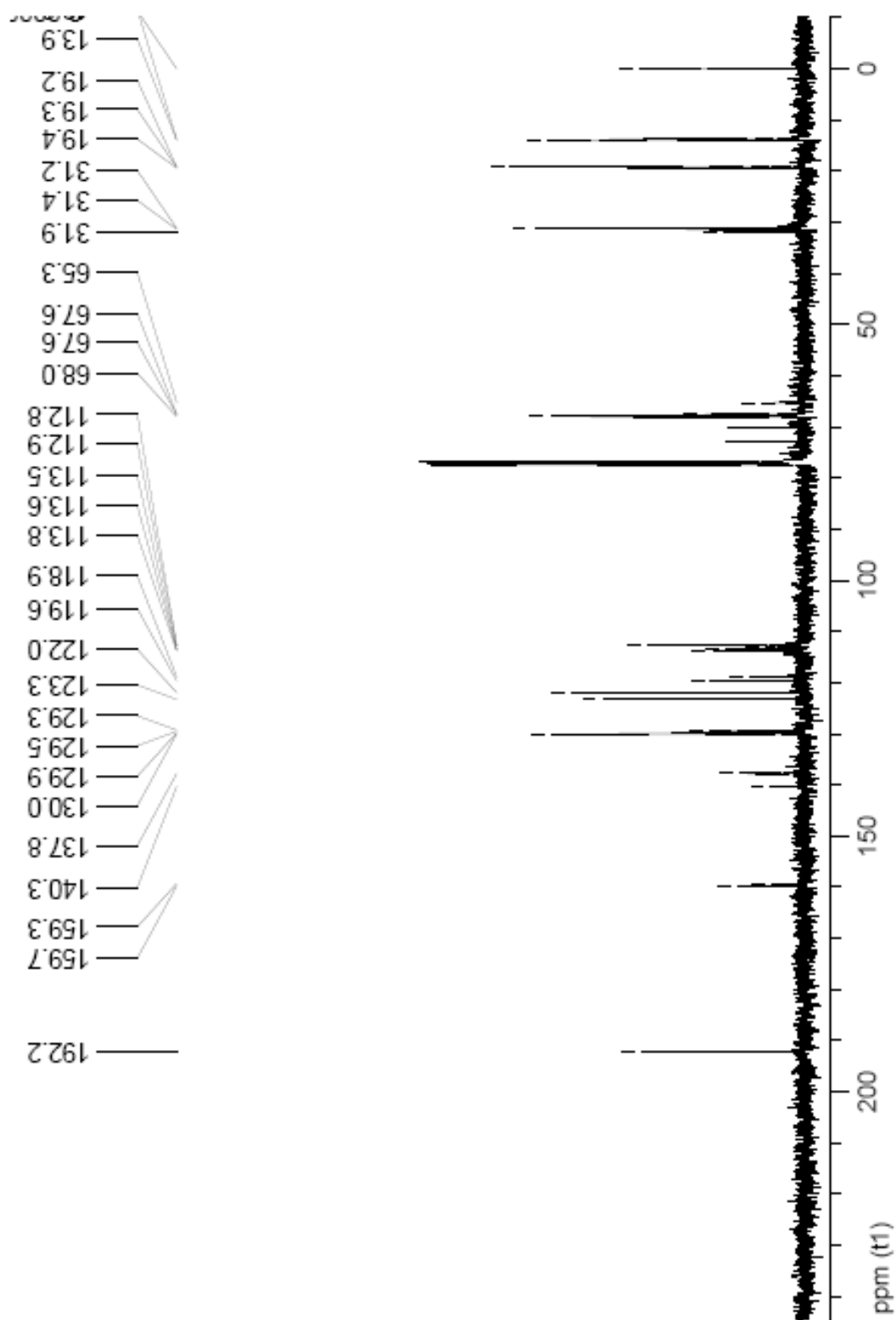
9.5 Espectro de RMN de ^1H do *p*-butoxi-benzaldeído (7c)(200MHz - CDCl_3)

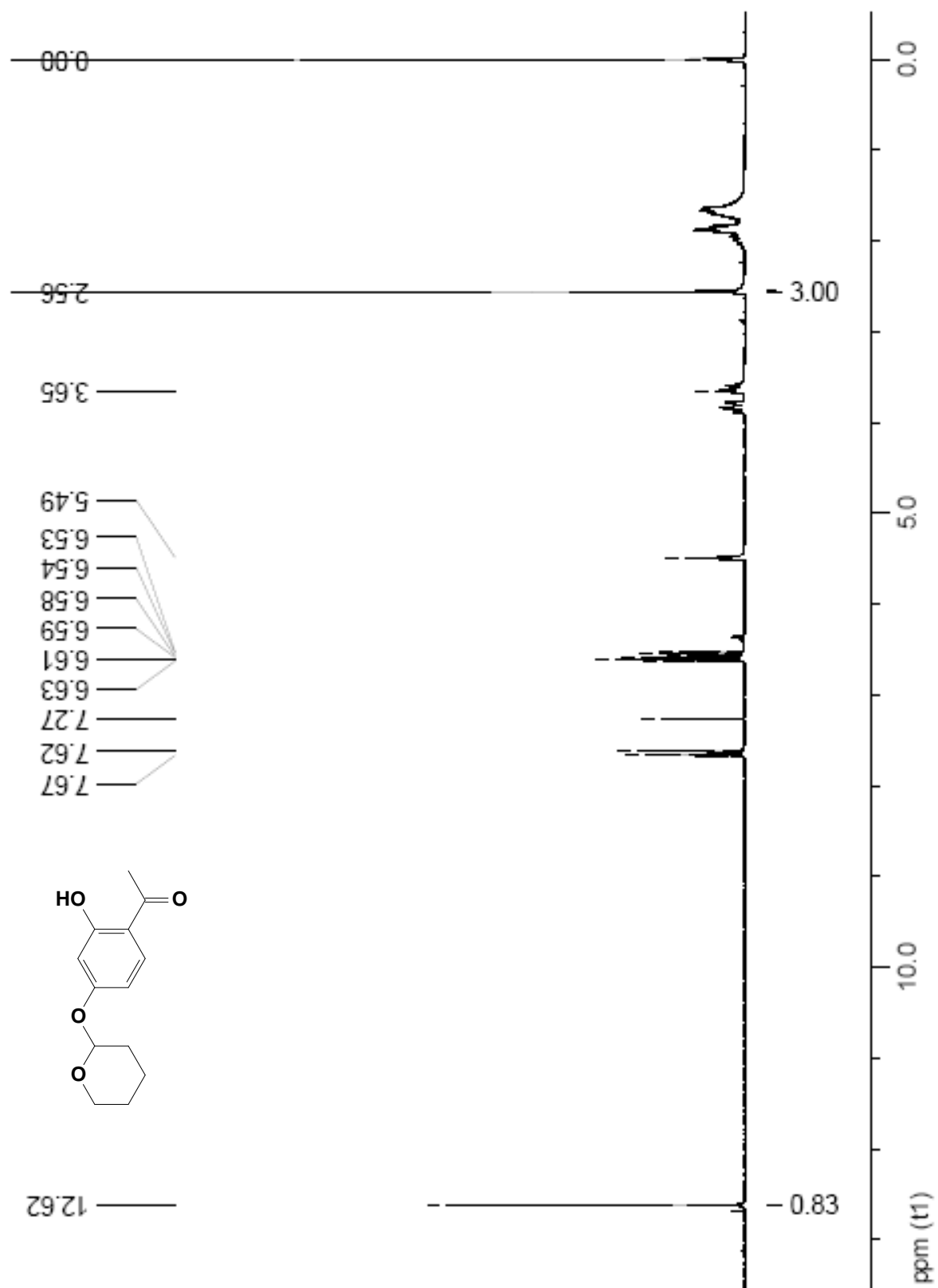
9.6 Espectro de RMN de ^{13}C do *p*-butoxi-benzaldeído (7c)(50MHz - CDCl_3)

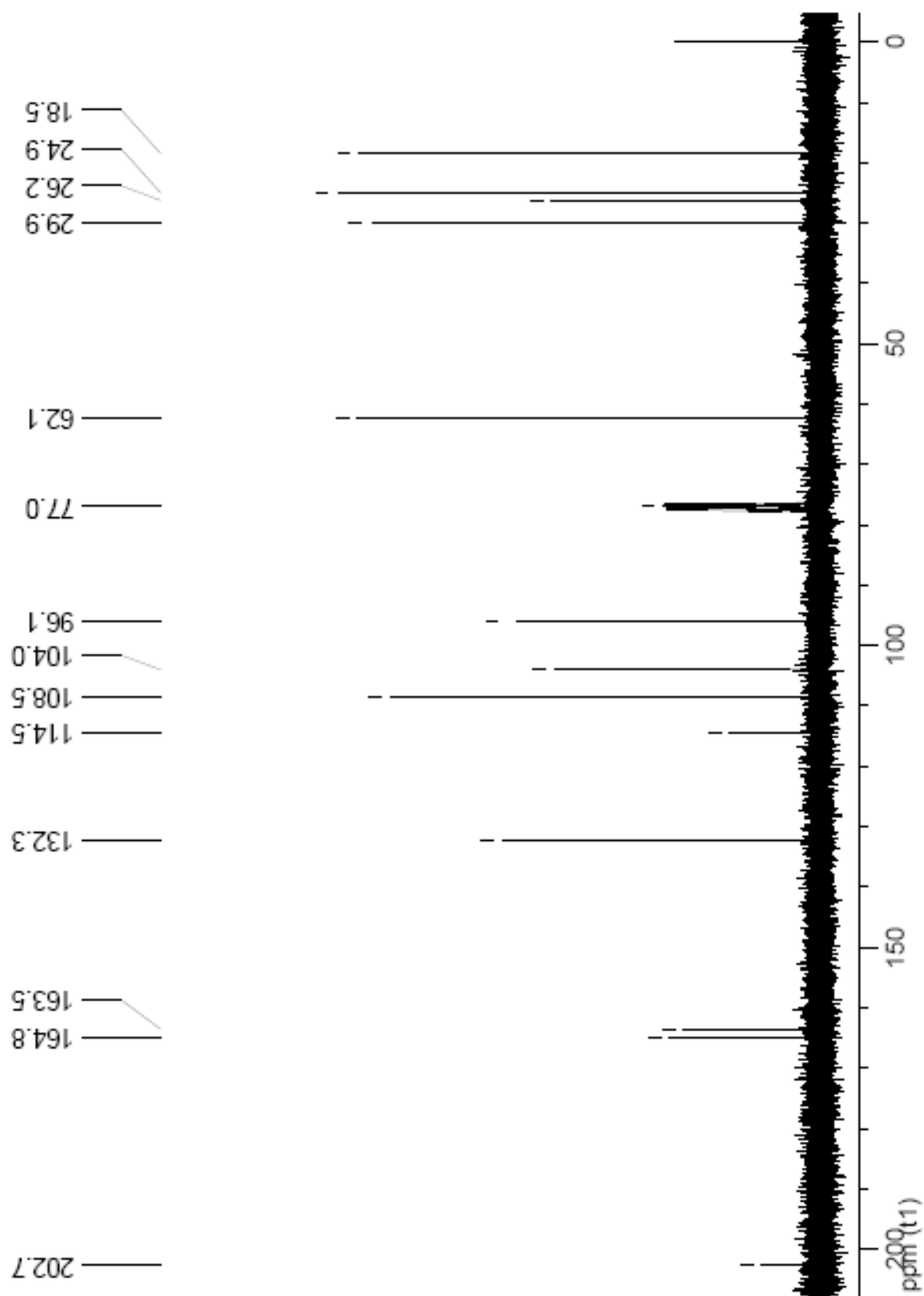
9.7 Espectro de RMN de ^1H do *m*-etoxi-benzaldeído (7f)(200MHz - CDCl_3)

9.8 Espectro de RMN de ^{13}C do *m*-etoxi-benzaldeído (7f)(50MHz - CDCl_3)

9.9 Espectro de RMN de ^1H do *m*-butoxi-benzaldeído (7g)(200MHz - CDCl_3)

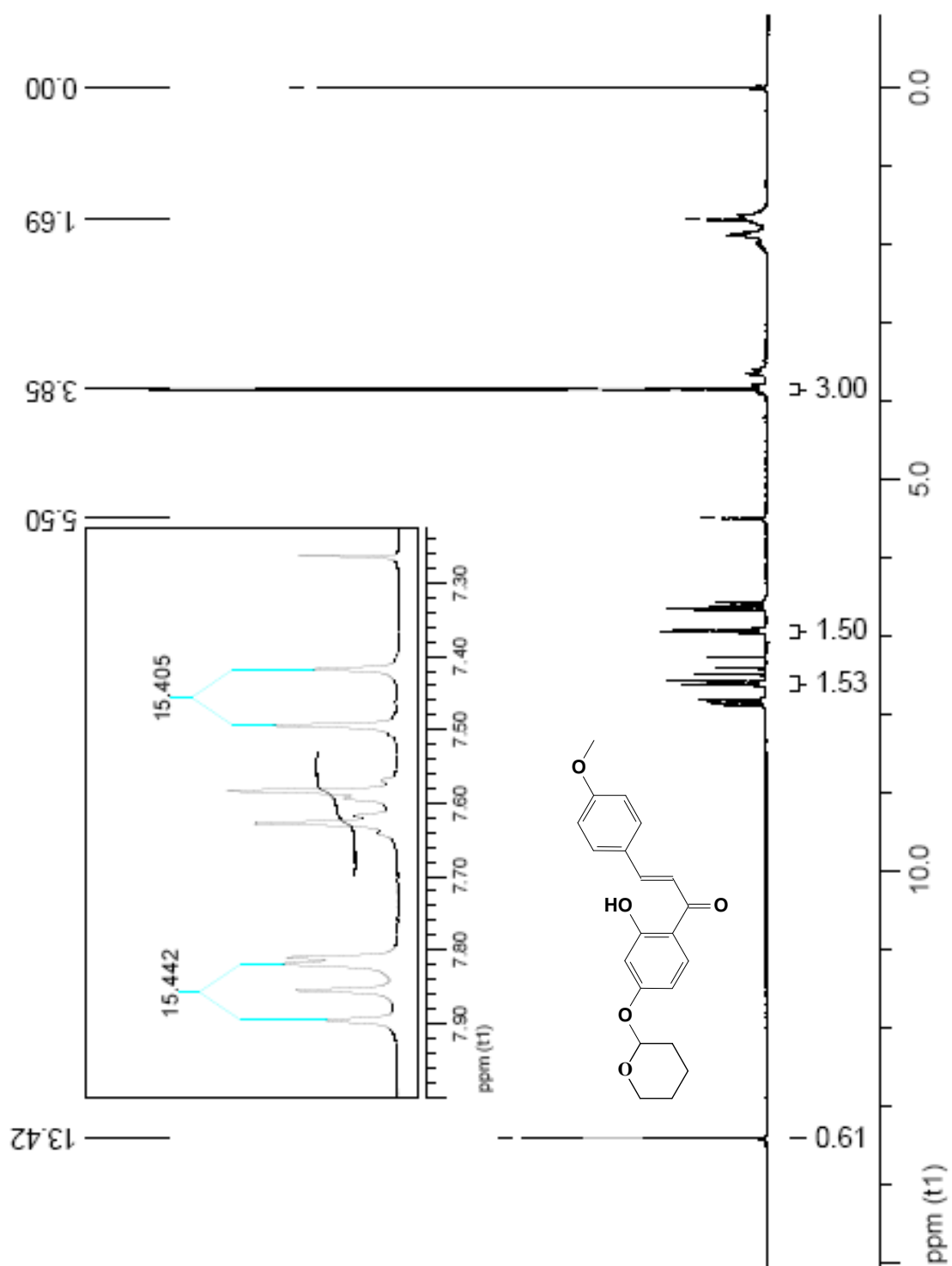
9.10 Espectro de RMN de ^{13}C do *m*-butoxi-benzaldeído (7g)(50MHz - CDCl_3)

9.11 Espectro de RMN de ^1H da Resacetofenona protegida (10)(200MHz - CDCl_3)

9.12 Espectro de RMN de ^{13}C da Resacetofenona protegida (10)(50MHz - CDCl_3)

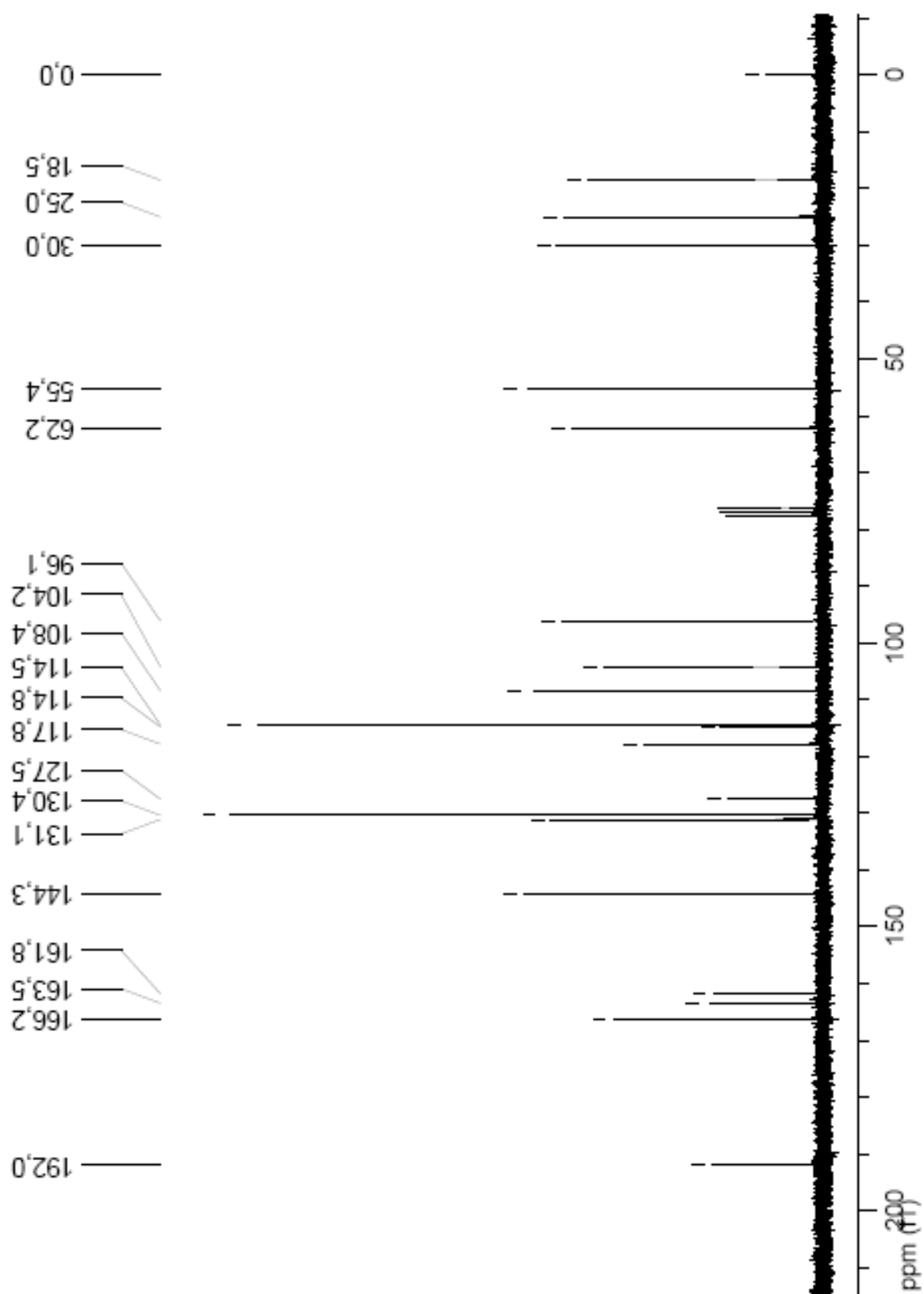
9.13 Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-4-metoxi-propenona (1a)

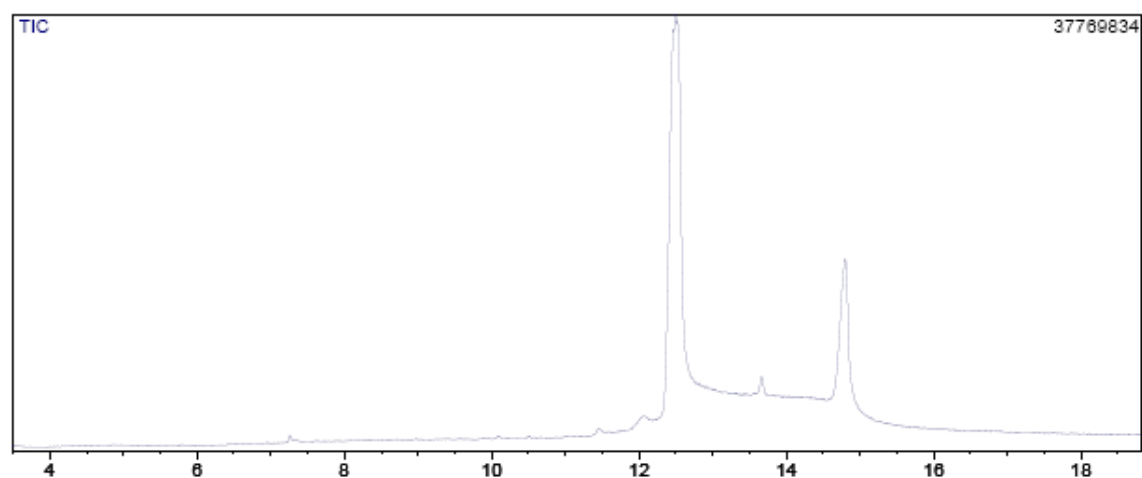
(200MHz - CDCl_3)



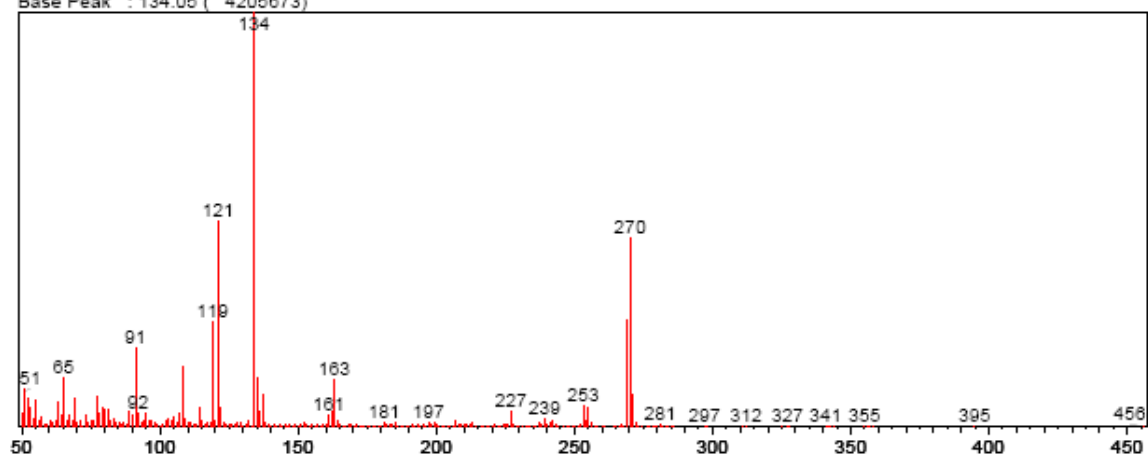
9.14 Espectro de RMN de ^{13}C da 2-hidroxi-4-tetrahidropirani-fenil-4-metoxi-propenona (1a)

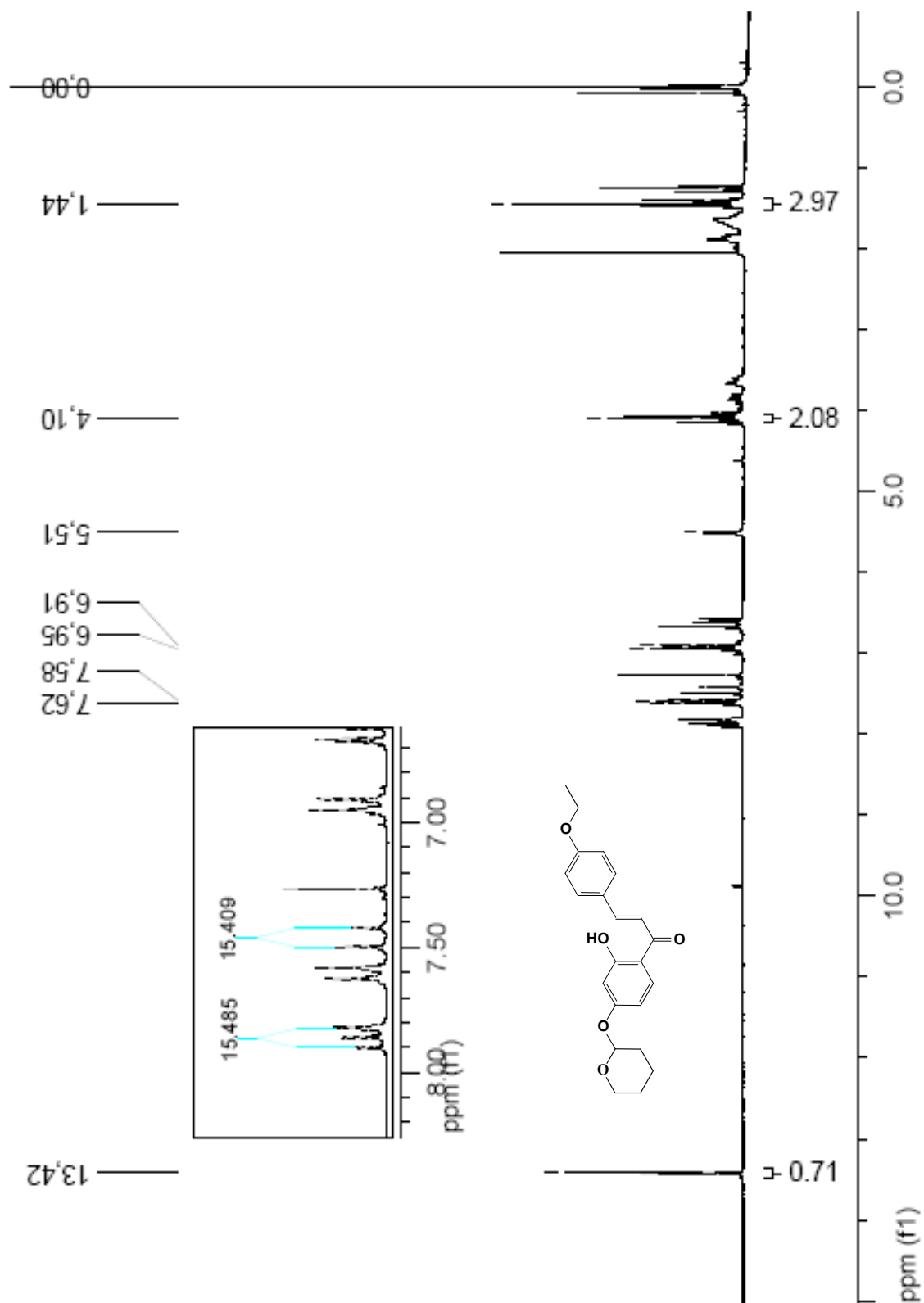
(50MHz - CDCl_3)

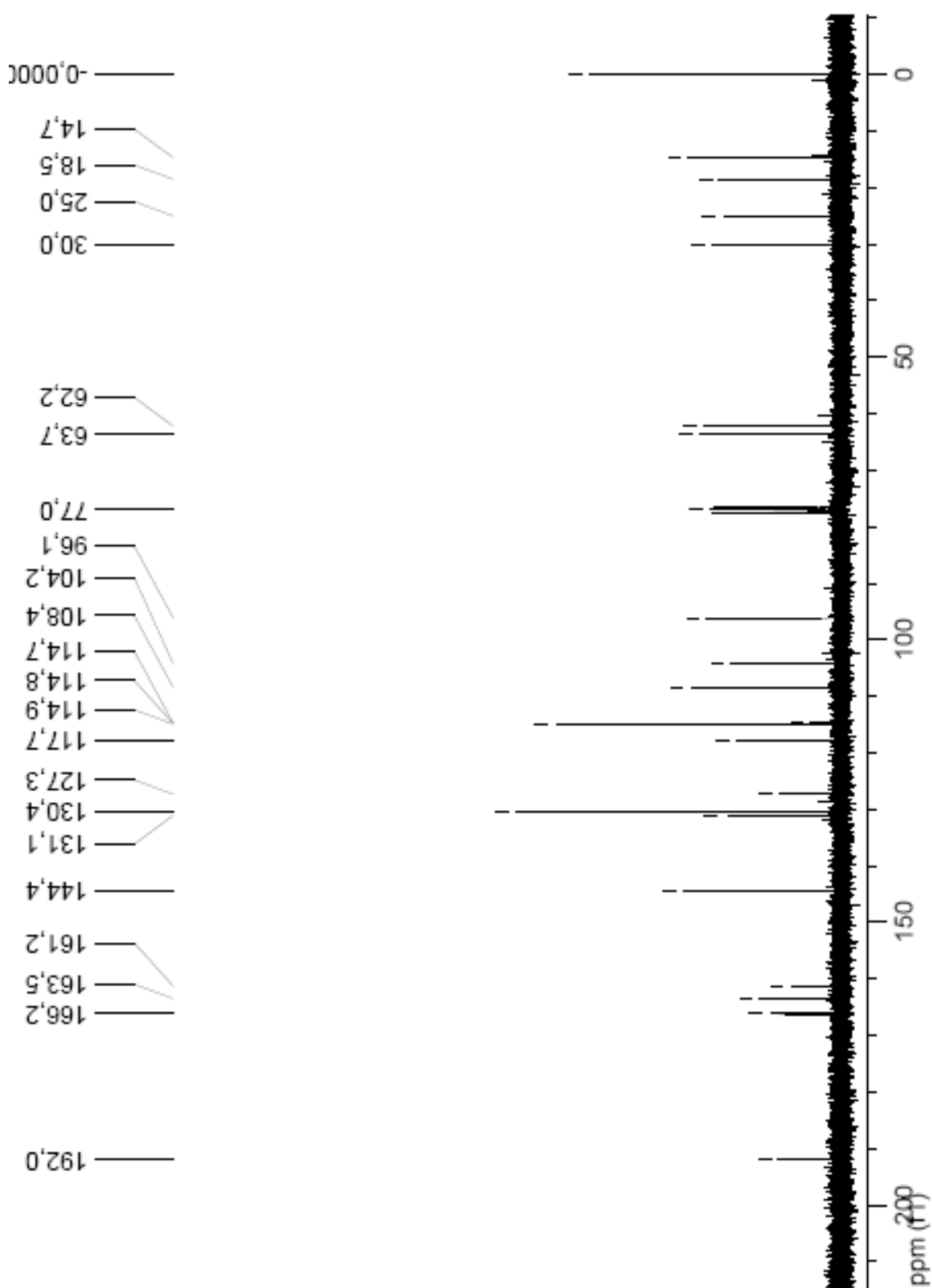


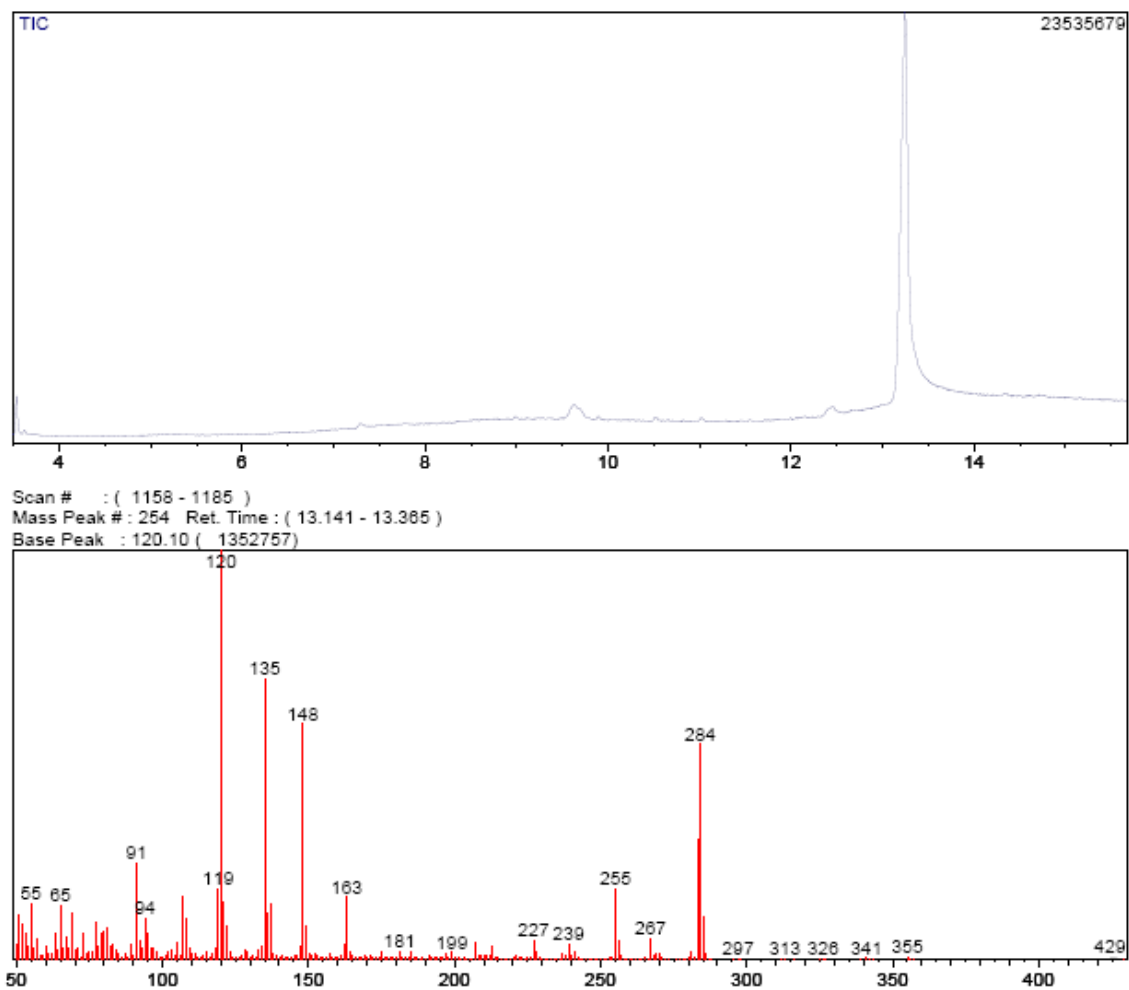
9.15 Espectro de massa da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-4-metoxi-propenona (1a)

Scan # : (1085 - 1094)
Mass Peak # : 249 Ret. Time : (12.527 - 12.602)
Base Peak : 134.05 (4205673)



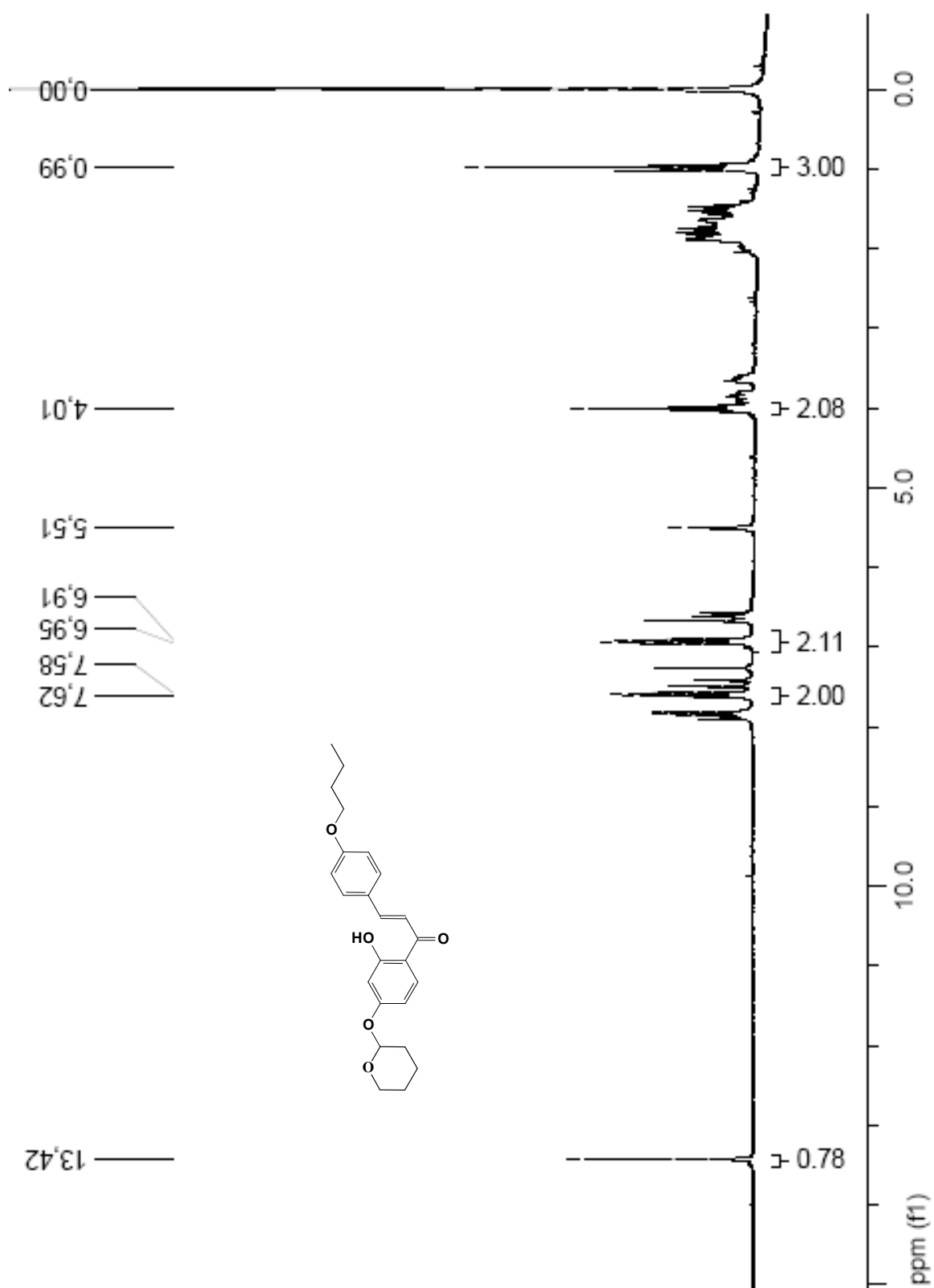
9.16 Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-4-etoxi-propenona**(1b)**(200MHz - CDCl_3)

9.17 Espectro de RMN de ^{13}C da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-4-etoxi-propenona**(Ib)**(50MHz - CDCl_3)

9.18 Espectro de massa de 2-hidroxi-4-tetrahidropiraniil-fenil-4-etoxi-propenona (1b)

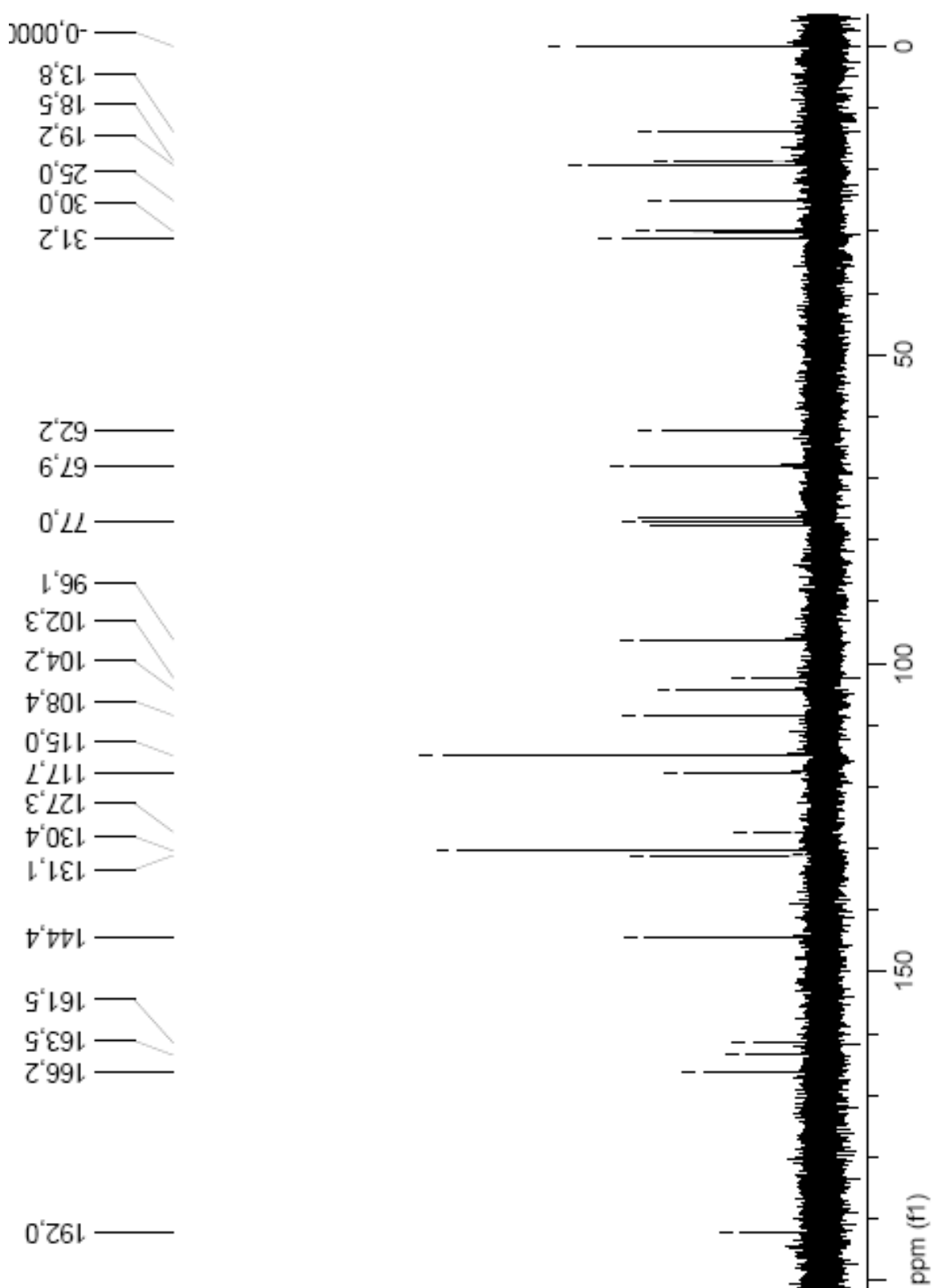
9.19 Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-4-butoxi-propenona
(Ic)

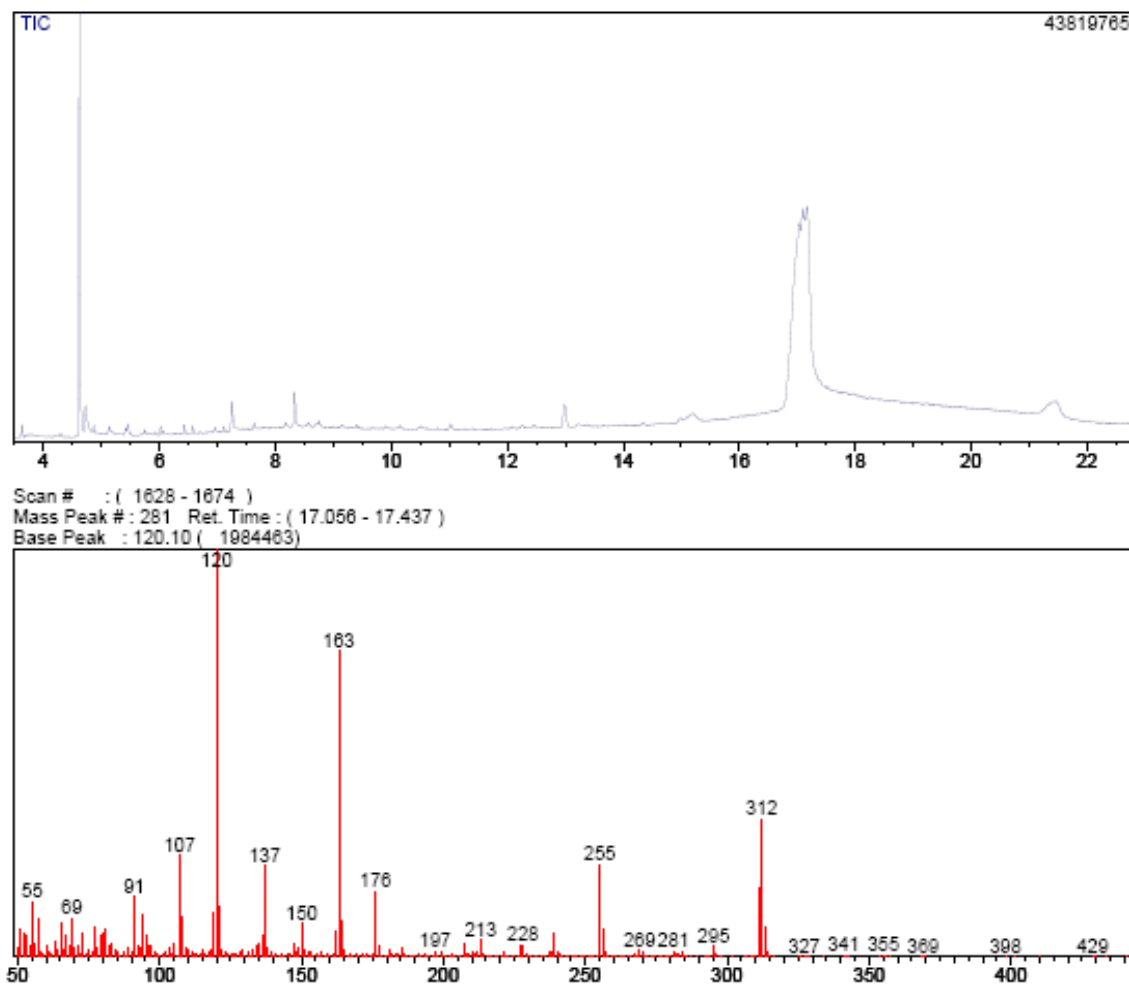
(200MHz - CDCl_3)



9.20 Espectro de RMN de ^{13}C da 2-hidroxi-4-tetrahidropirani-fenil-4-butoxi-propenona (1c)

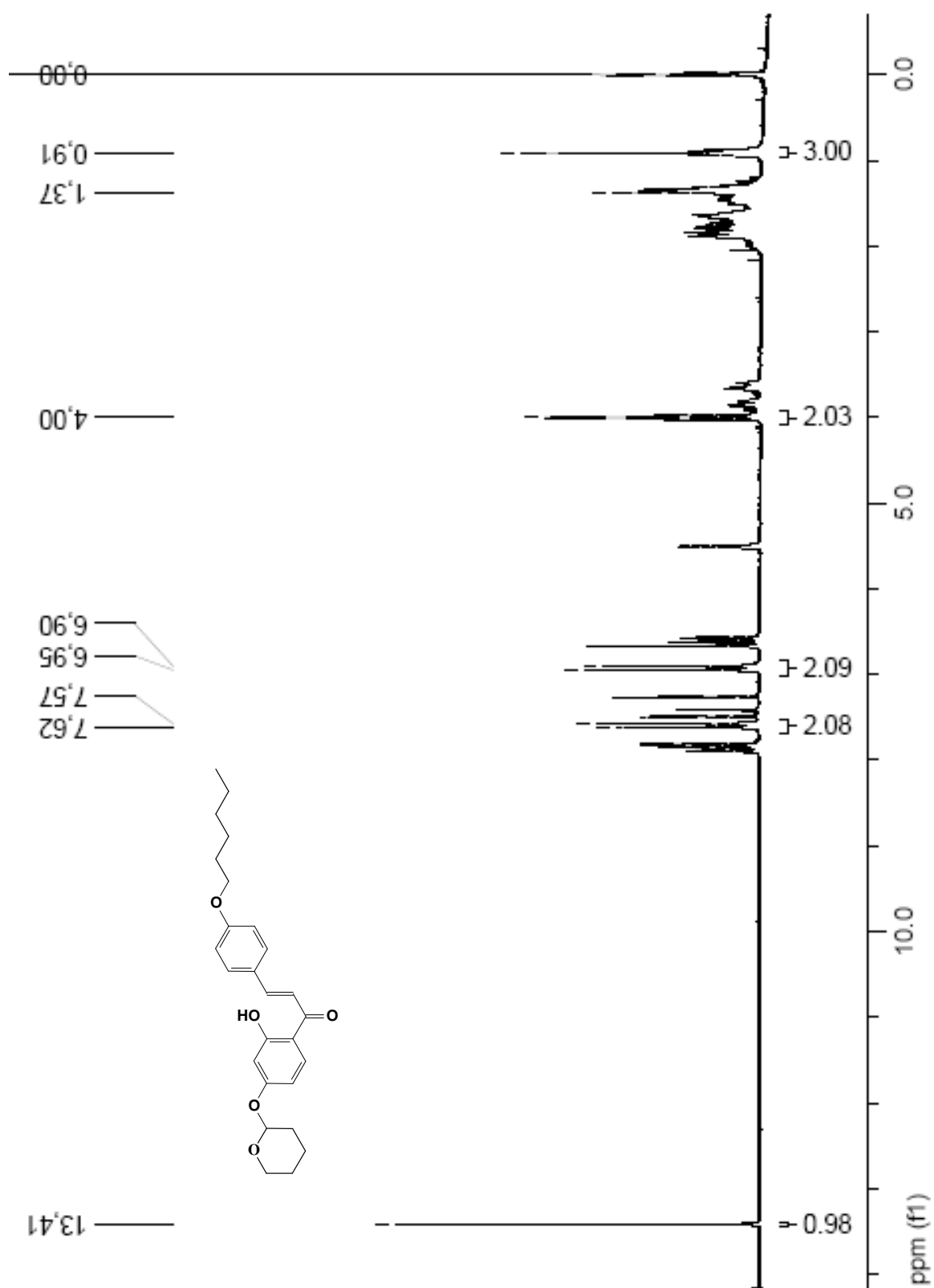
(50MHz - CDCl_3)



9.21 Espectro de massa de 2-hidroxi-4-tetrahidropirani-fenil-4-butoxi-propenona (1c)

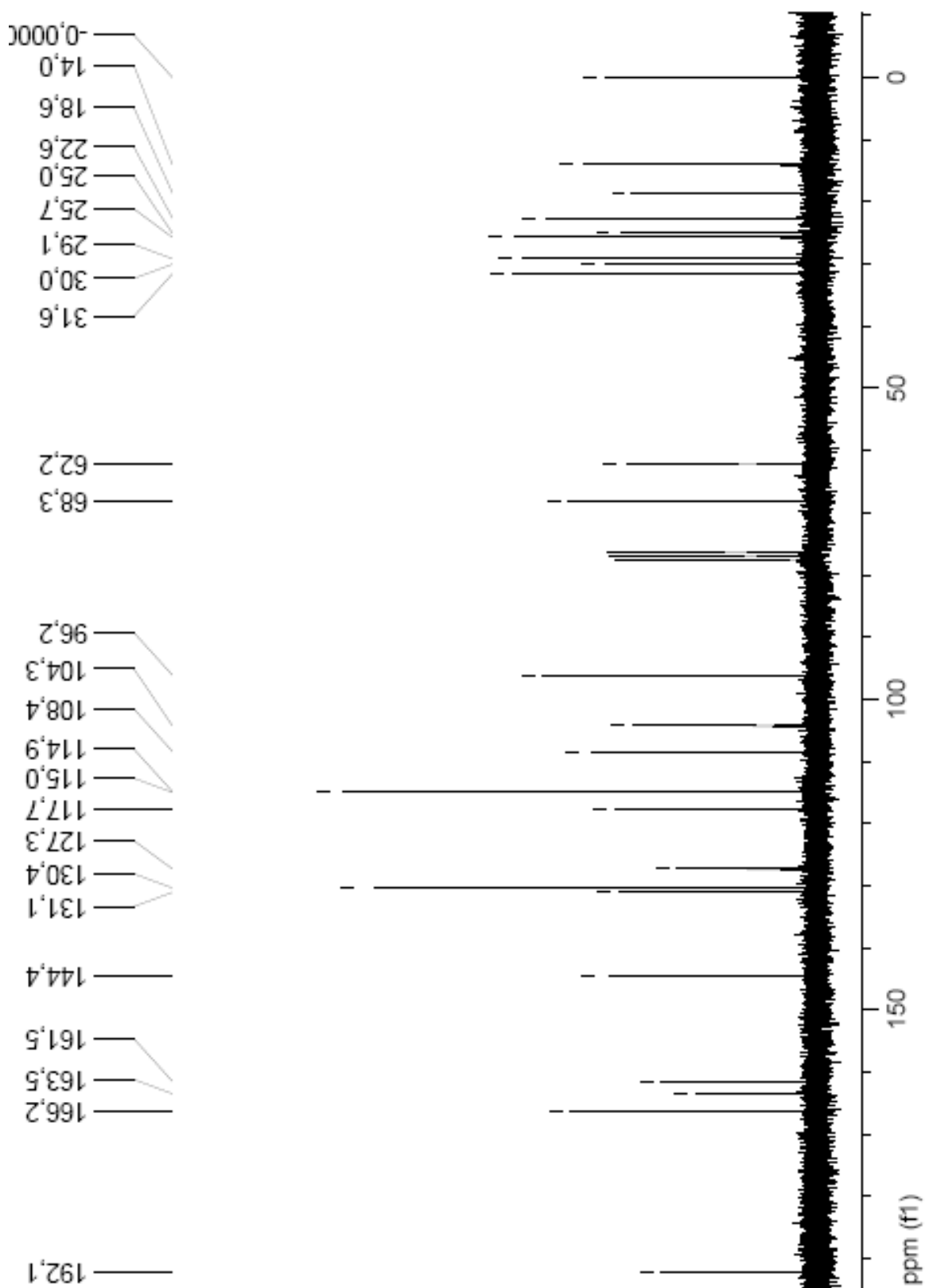
9.22 Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-4-hexoxi-propenona (1d)

(200MHz - CDCl_3)



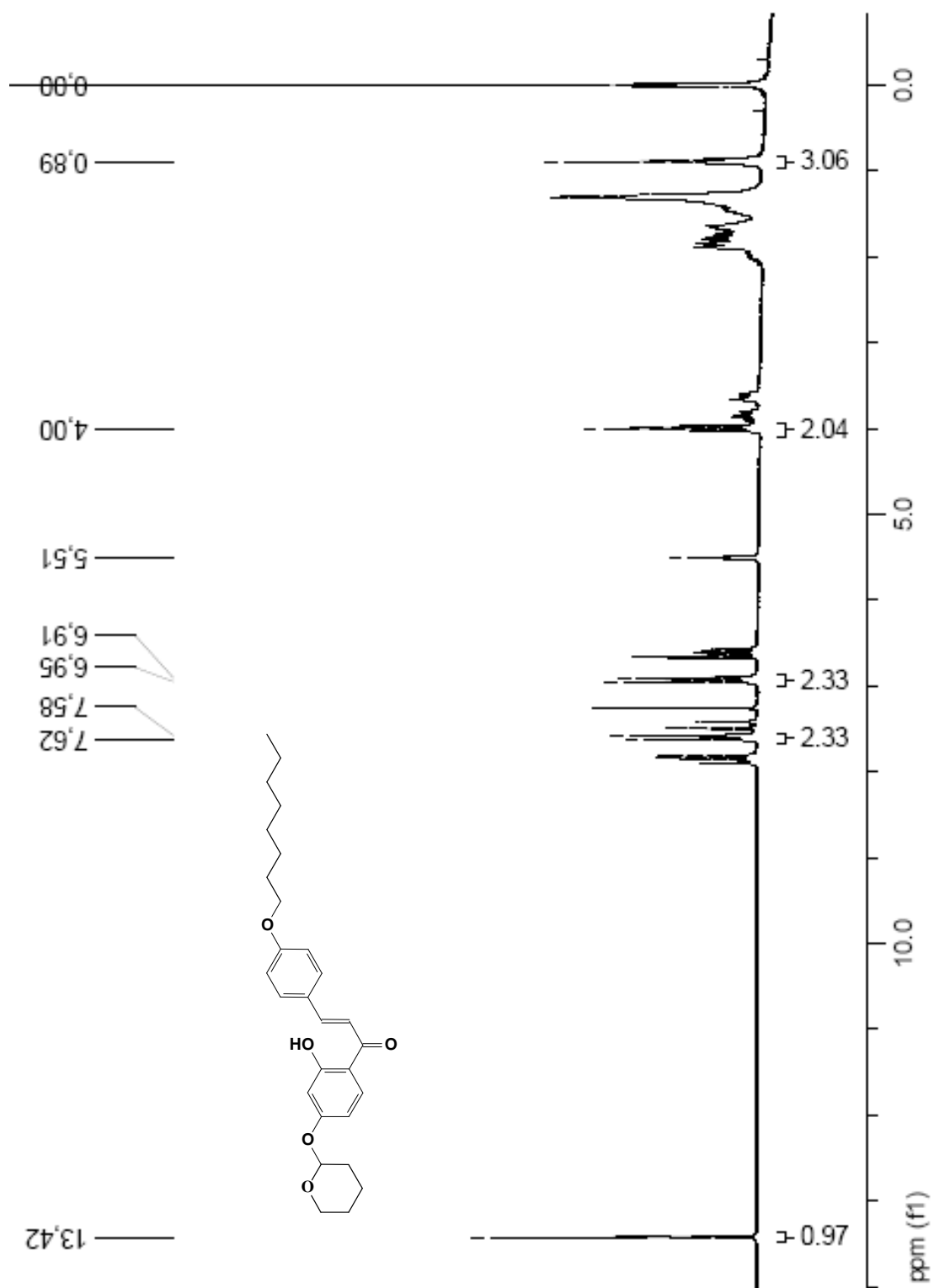
9.23 Espectro de RMN de ^{13}C da 2-hidroxi-4-tetrahidropirani-fenil-4-hexoxi-propenona (1d)

(50MHz - CDCl_3)



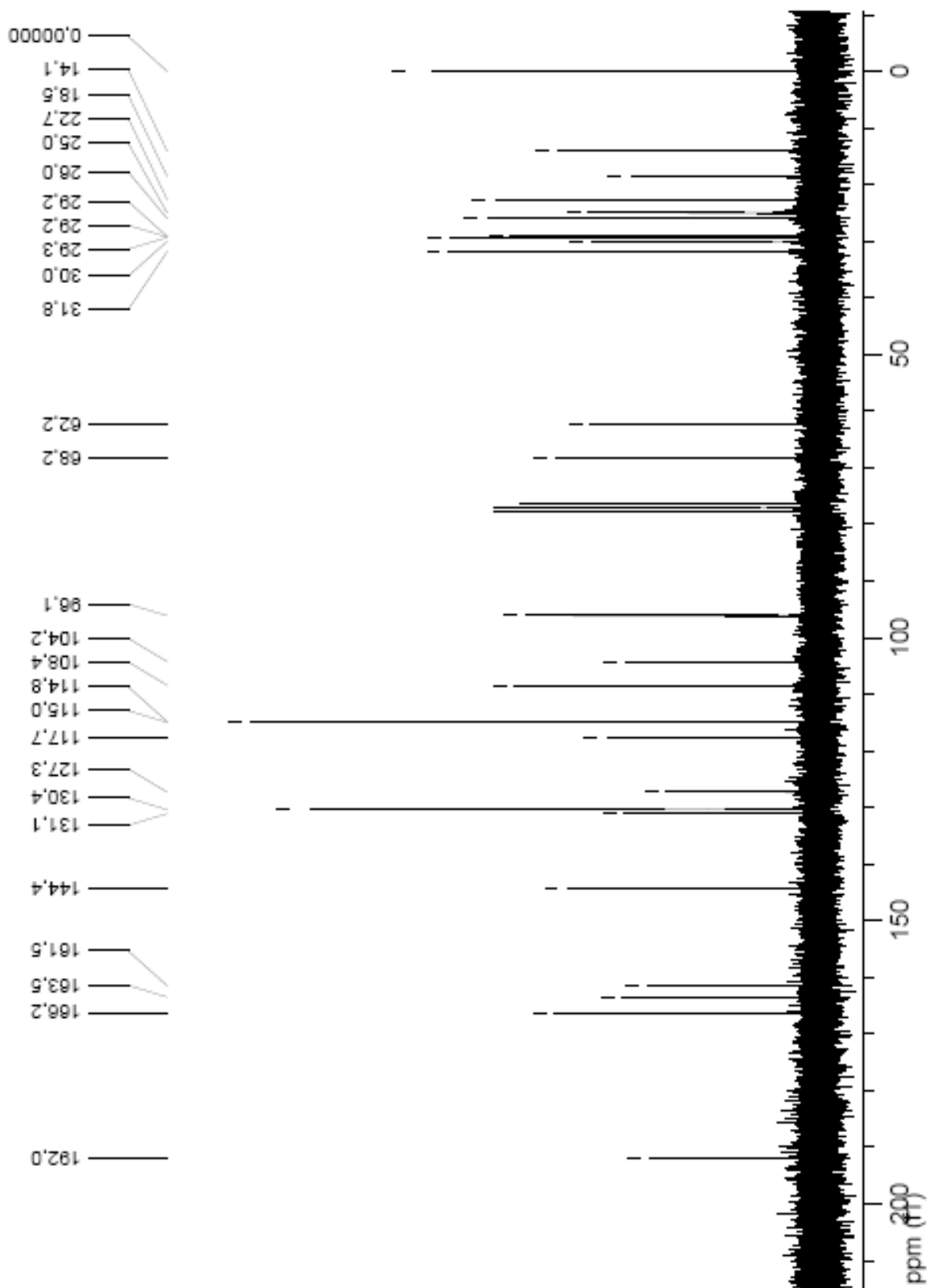
**9.24 Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-4-octoxo-
propenona (1e)**

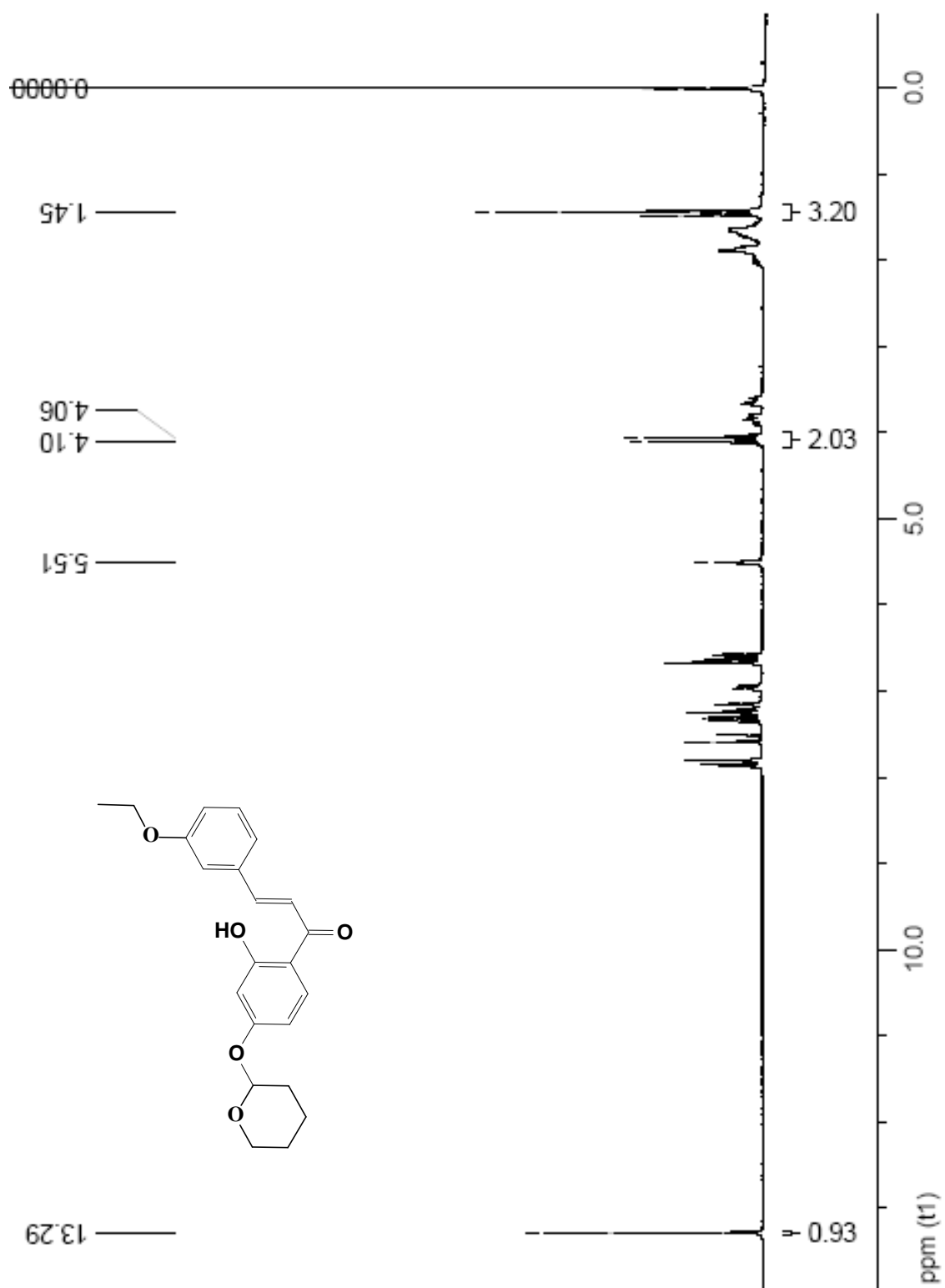
(200MHz - CDCl_3)

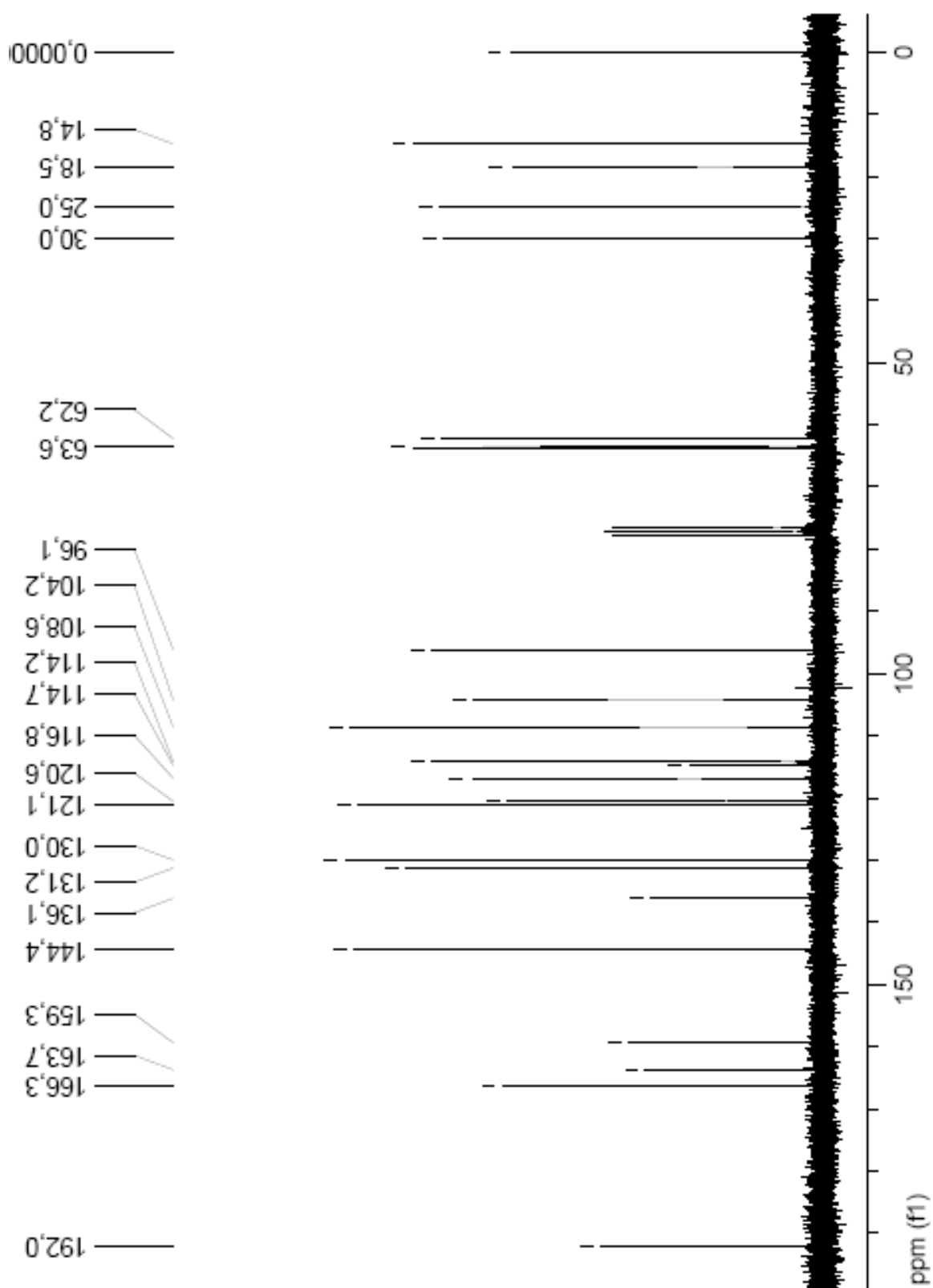


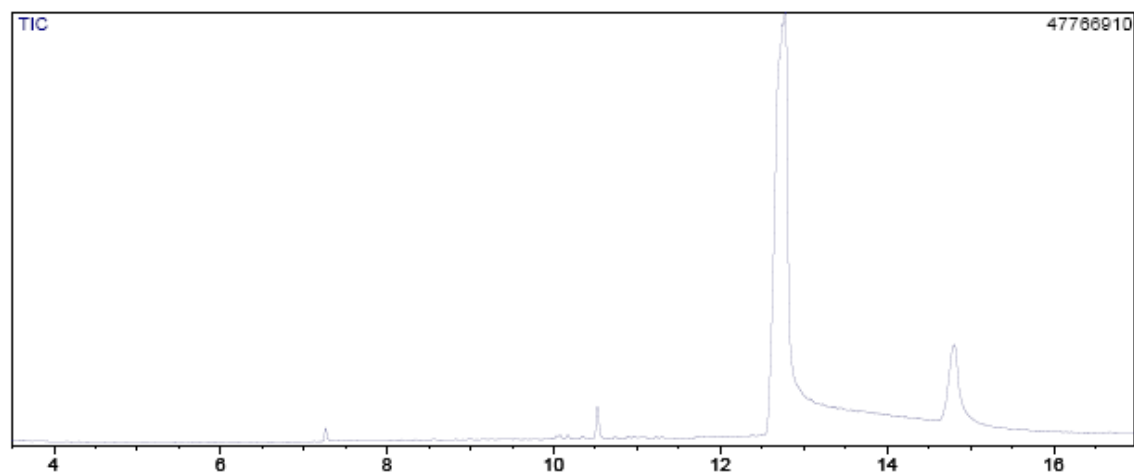
**9.25 Espectro de RMN de ^{13}C da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-4-octoxo-
propenona (1e)**

(50MHz - CDCl_3)

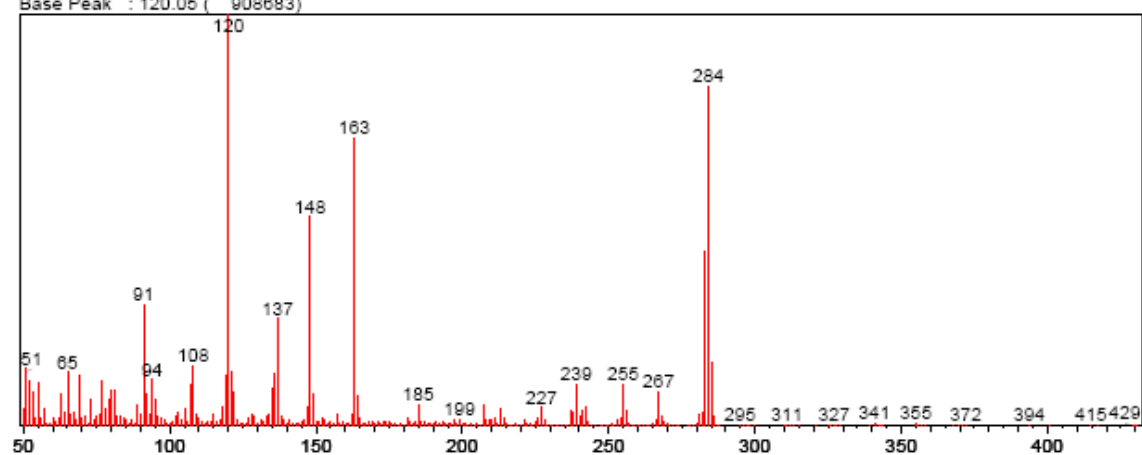


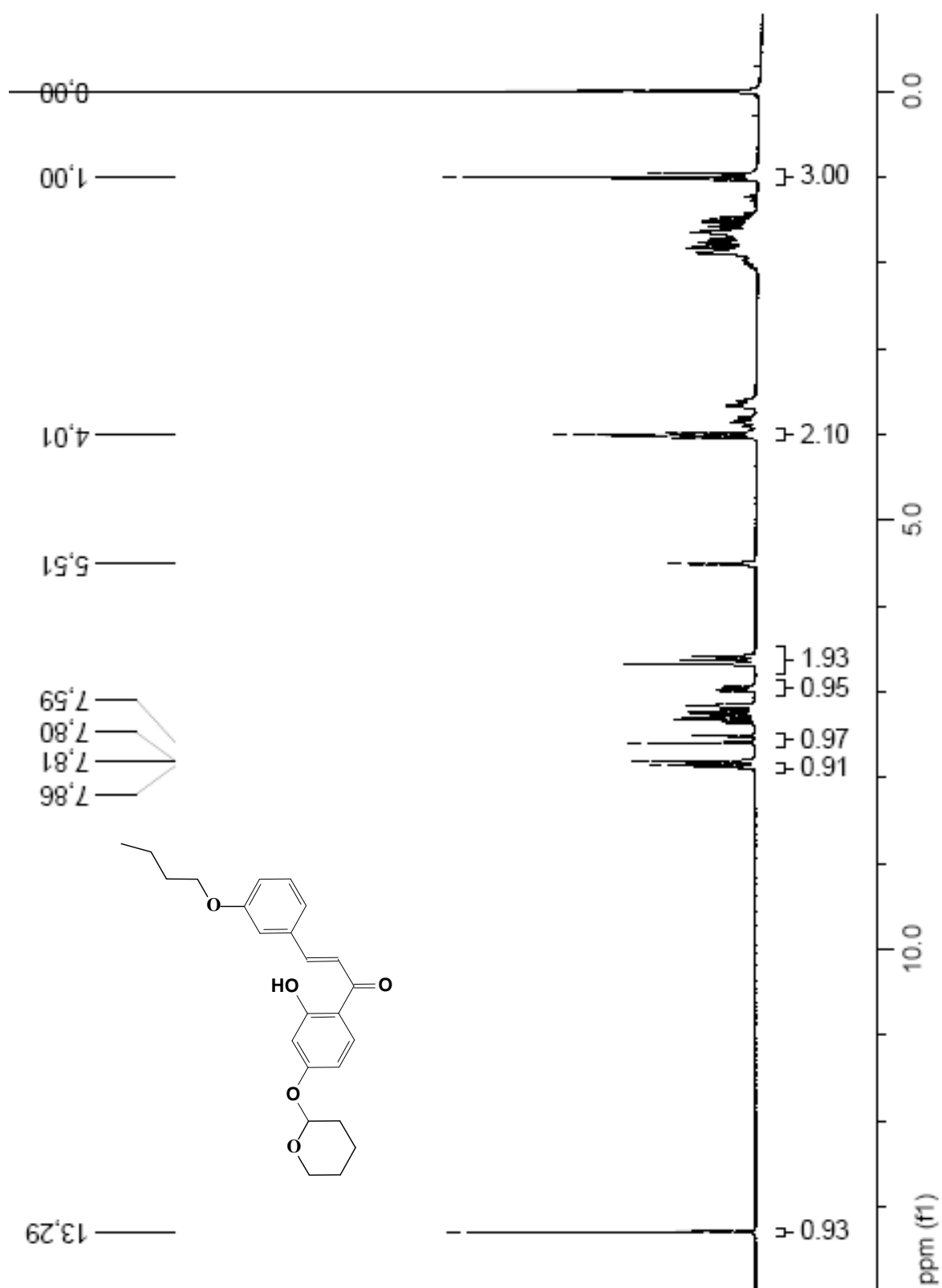
9.26 Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-3-etoxi-propenona**(If)**(200MHz - CDCl_3)

9.27 Espectro de RMN de ^{13}C da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-3-etoxi-propenona*(If)*(50MHz - CDCl_3)

9.28 Espectro de massa da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-3-etoxi-propenona (1f)

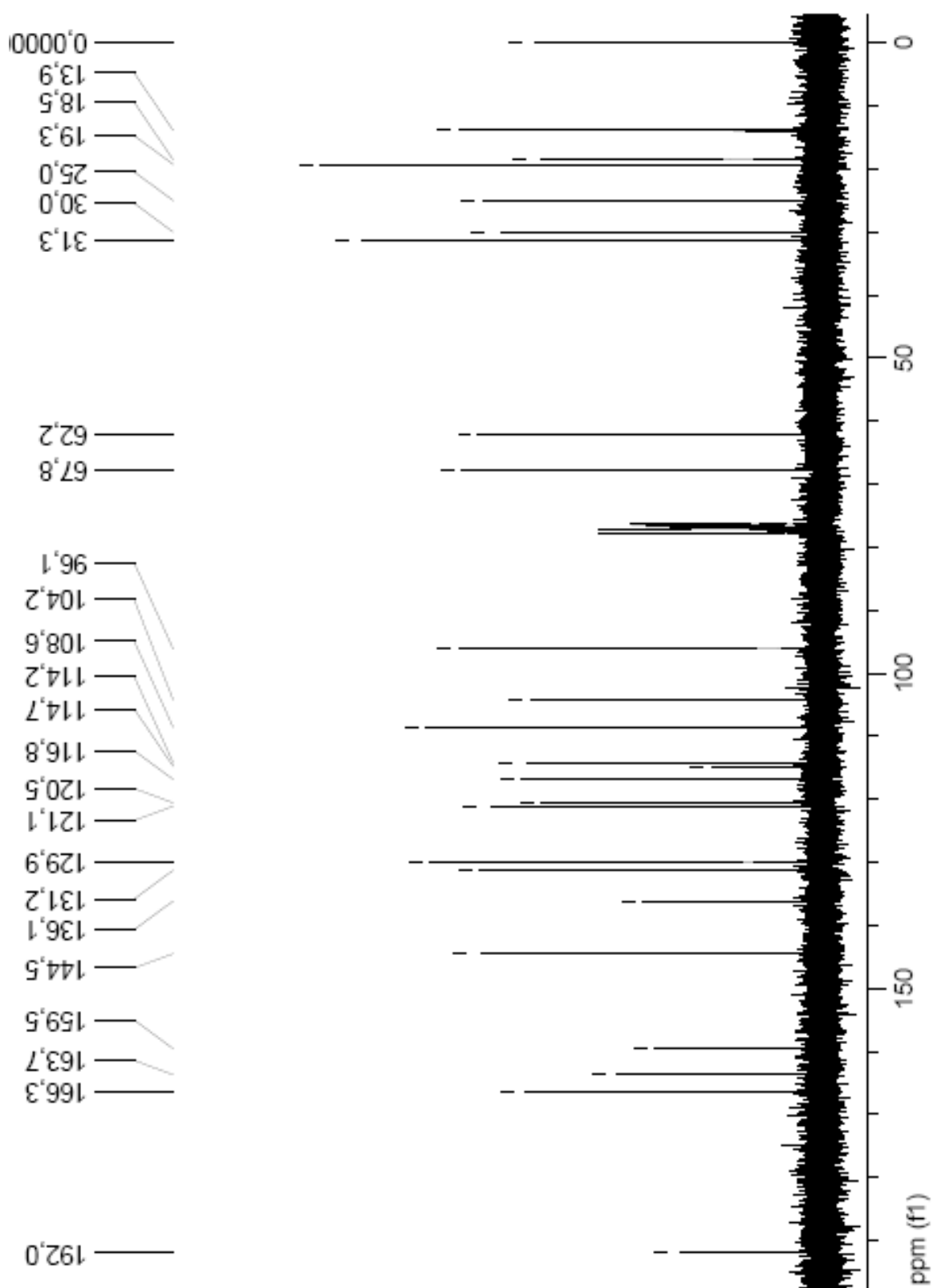
Scan # : (1109 - 1225)
Mass Peak # : 272 Ret. Time : (12.728 - 13.694)
Base Peak : 120.05 (908683)

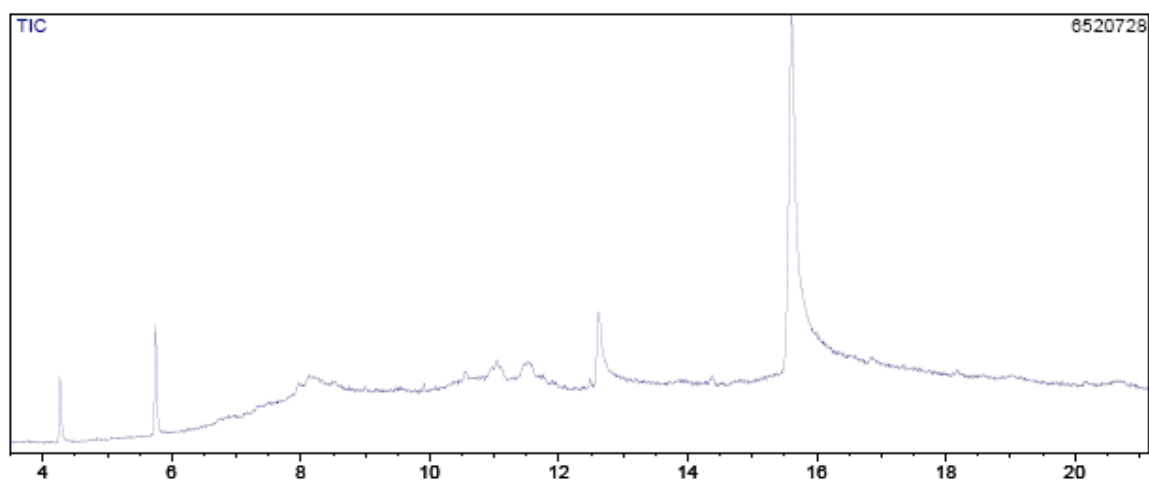


9.29 Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-3-butoxi-propenona**(Ig)**(200MHz - CDCl_3)

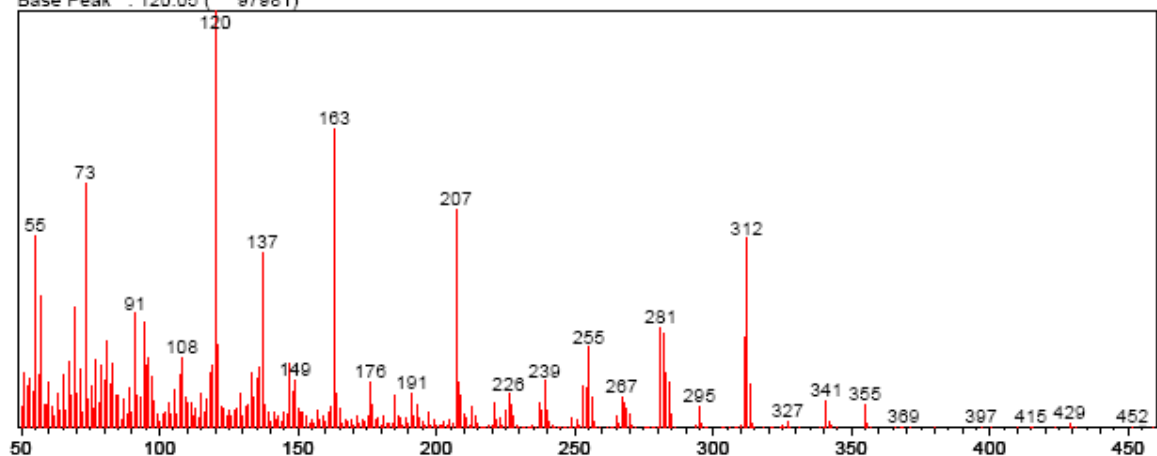
9.30 Espectro de RMN de ^{13}C da 2-hidroxi-4-tetrahidropirani-fenil-3-butoxi-propenona (1g)

(50MHz - CDCl_3)



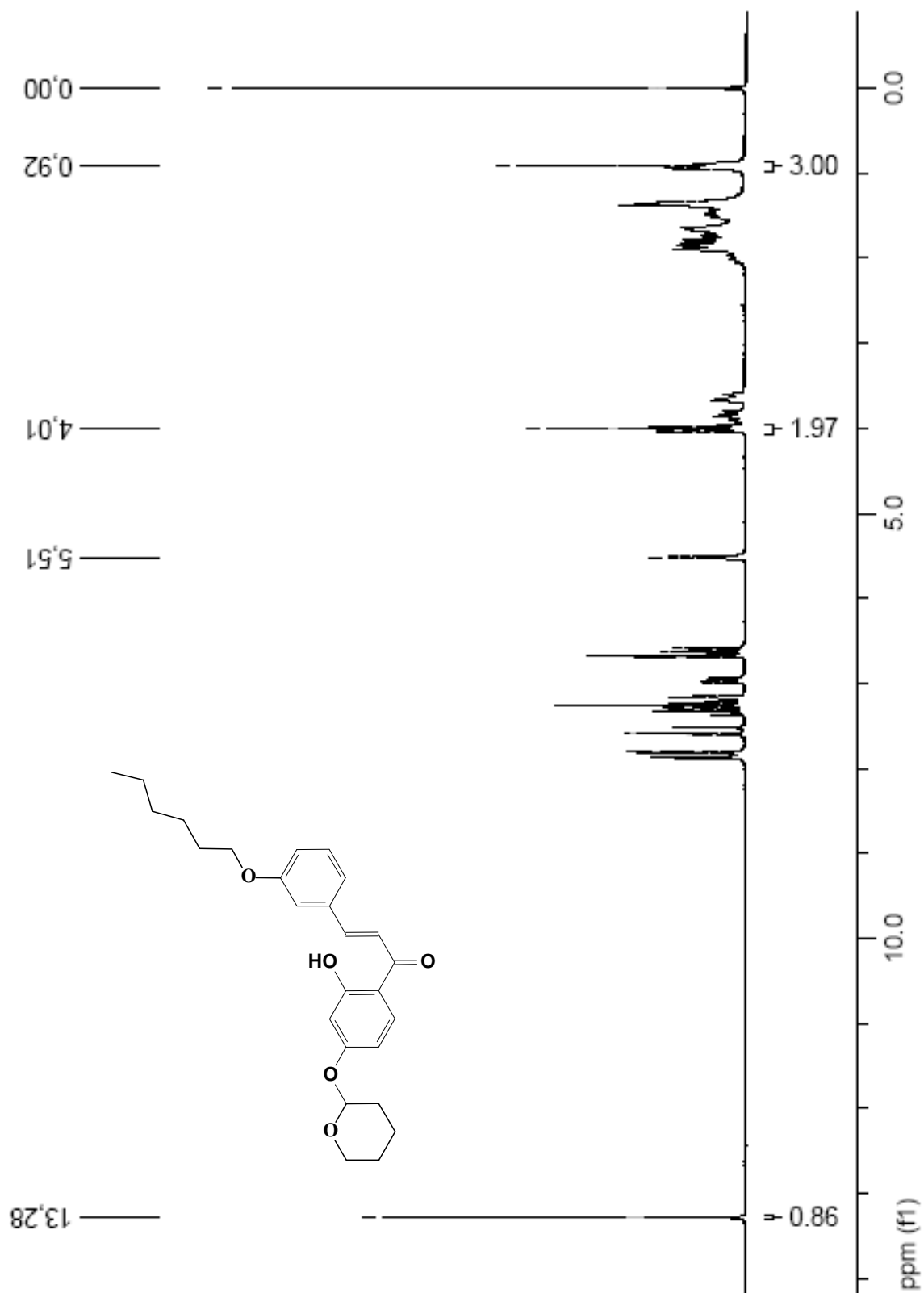
9.31 Espectro de massa da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-3-butoxi-propenona (1g)

Scan # : (1452 - 1725)
Mass Peak # : 283 Ret. Time : (15.590 - 17.860)
Base Peak : 120.05 (97981)



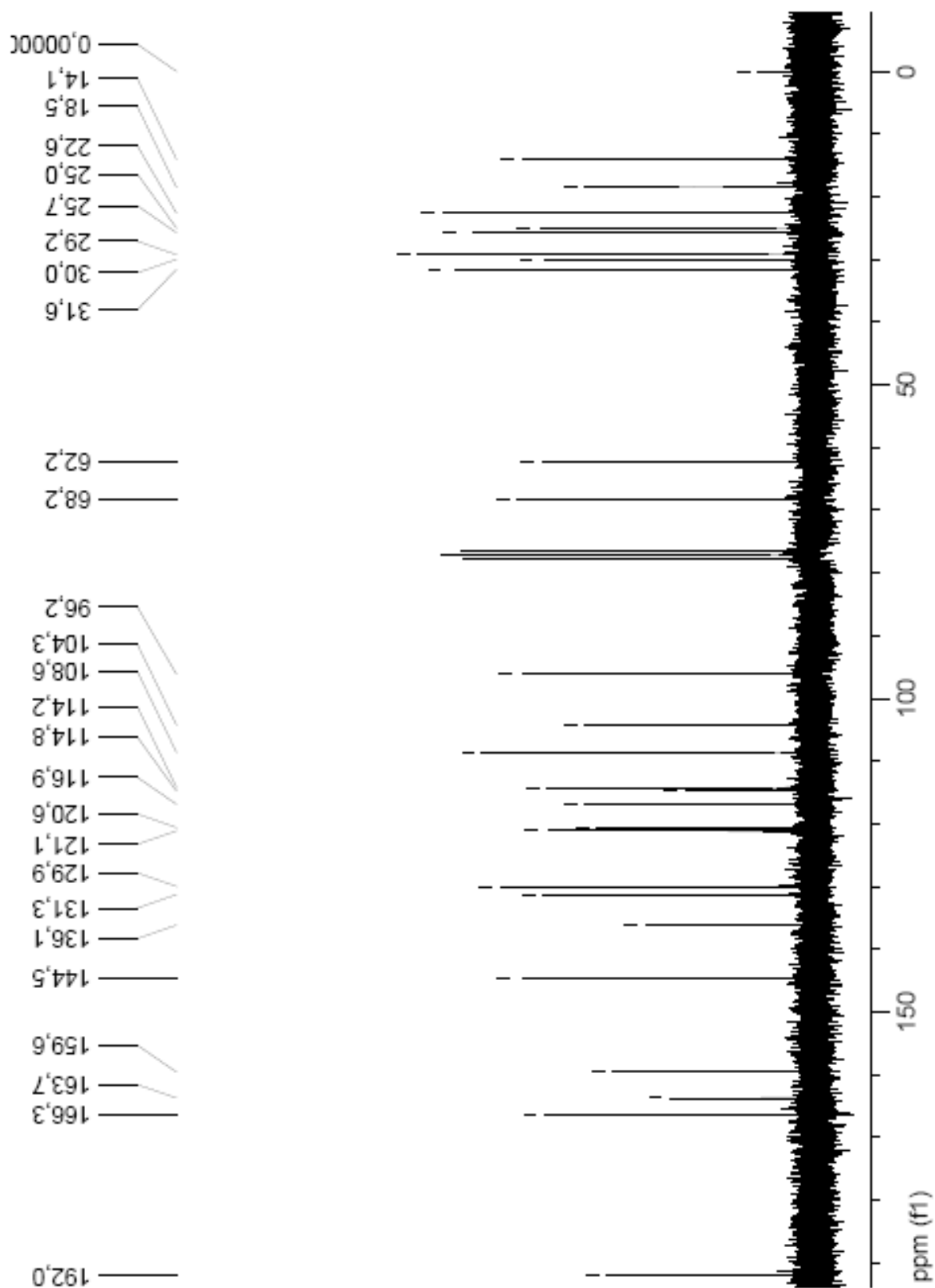
9.32 Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-3-hexoxi-propenona (1h)

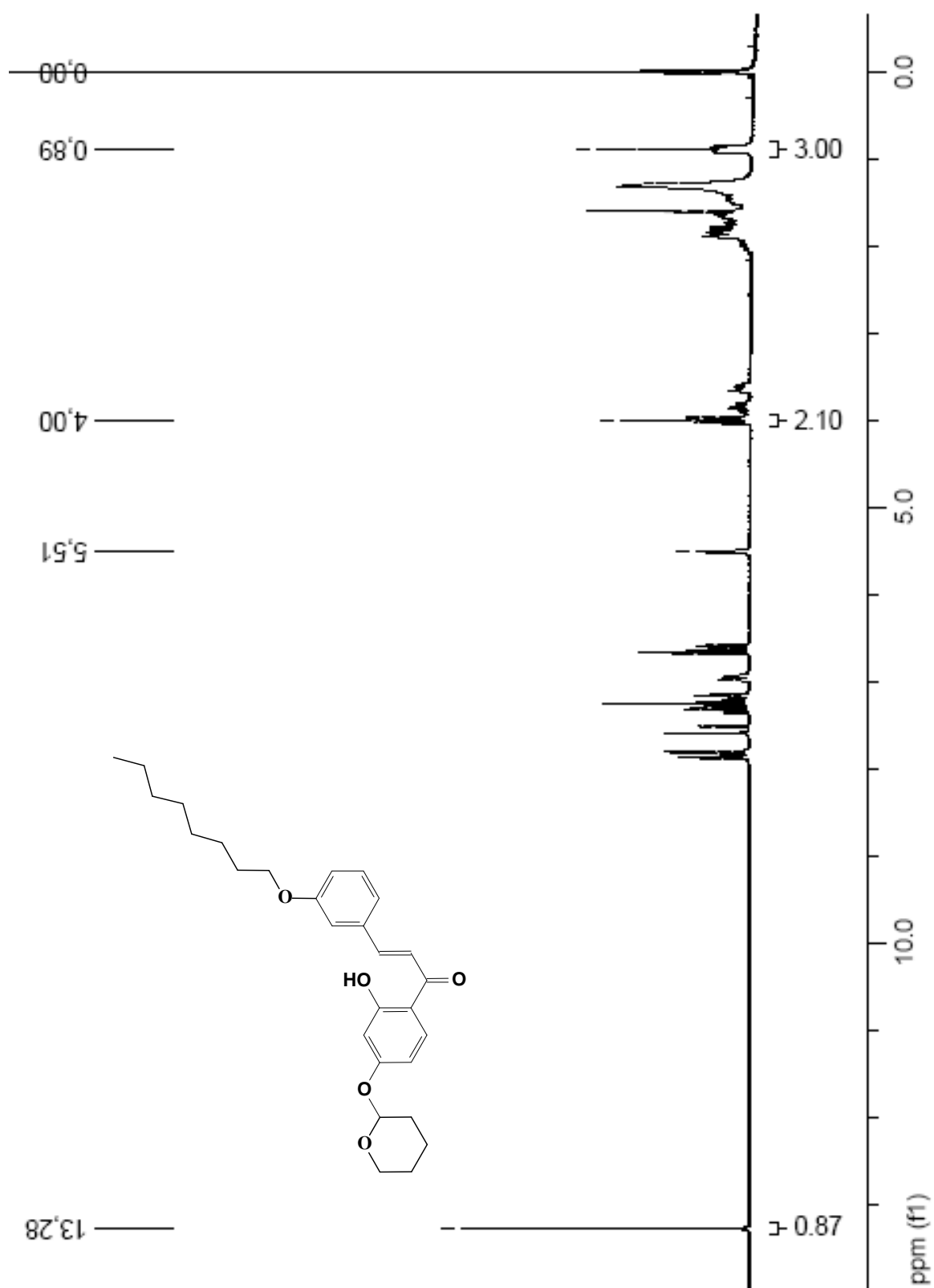
(200MHz - CDCl_3)

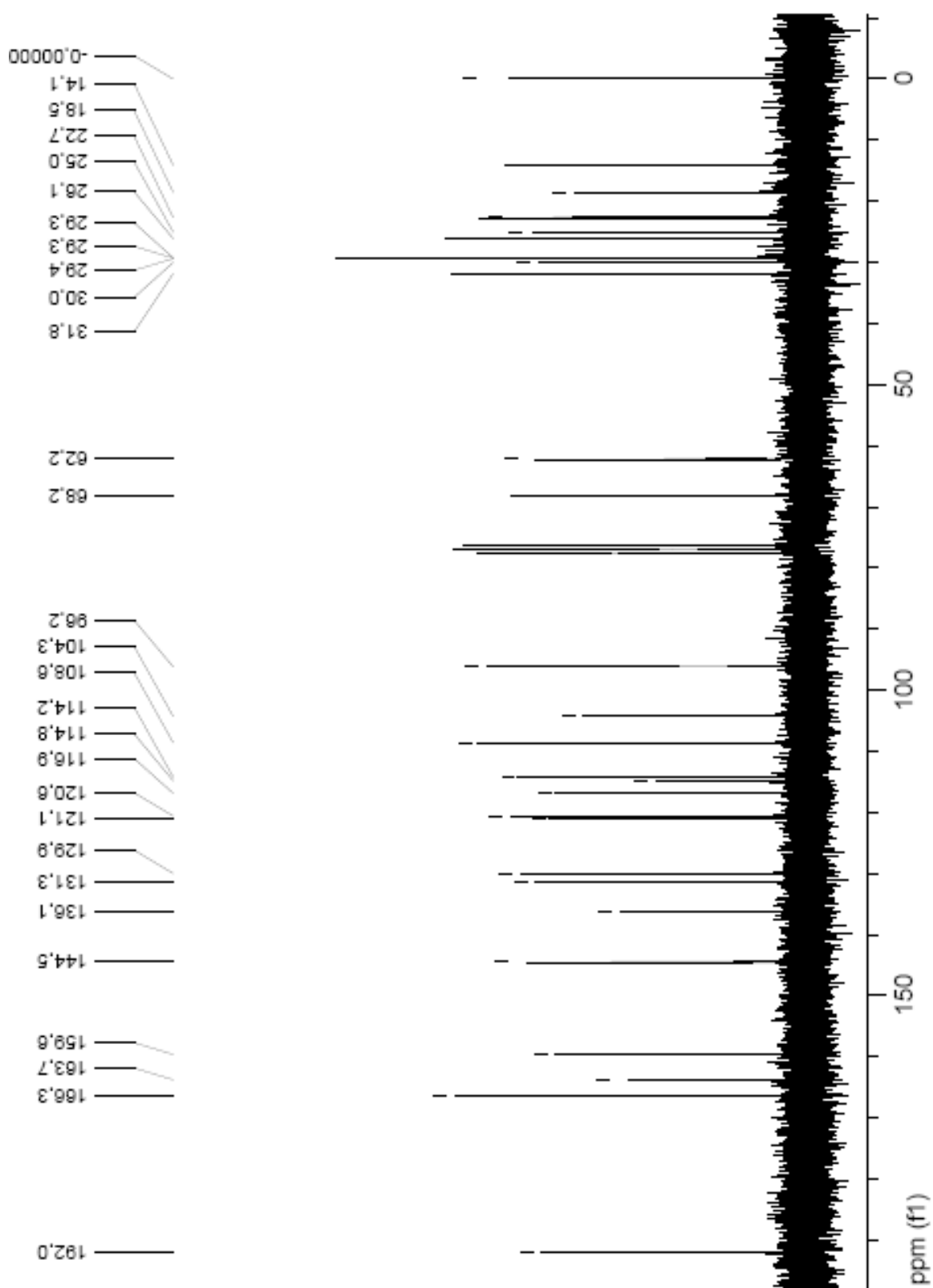


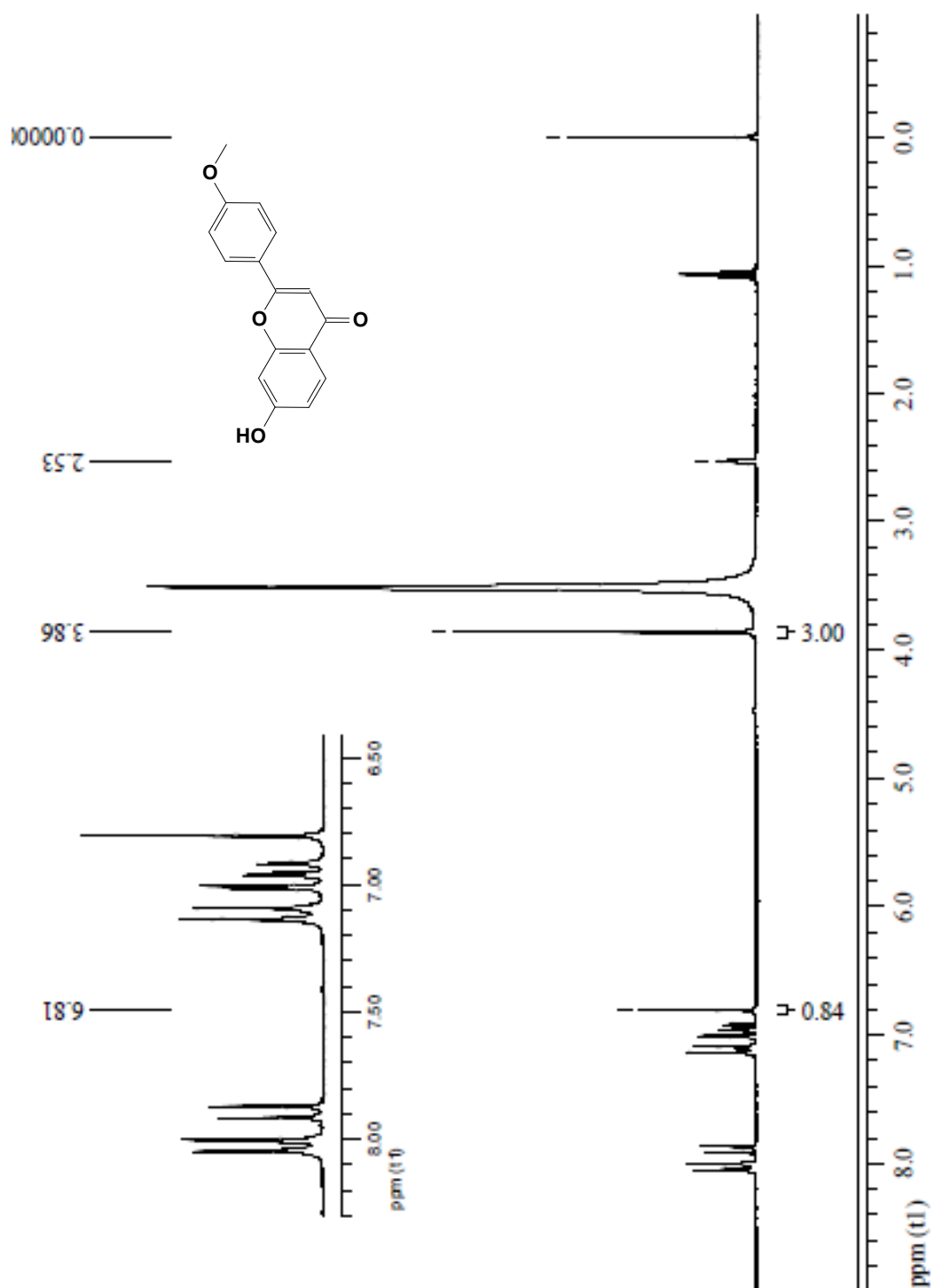
9.33 Espectro de RMN de ^{13}C da 2-hidroxi-4-tetrahidropiraniil-fenil-3-hexoxi-propenona (1h)

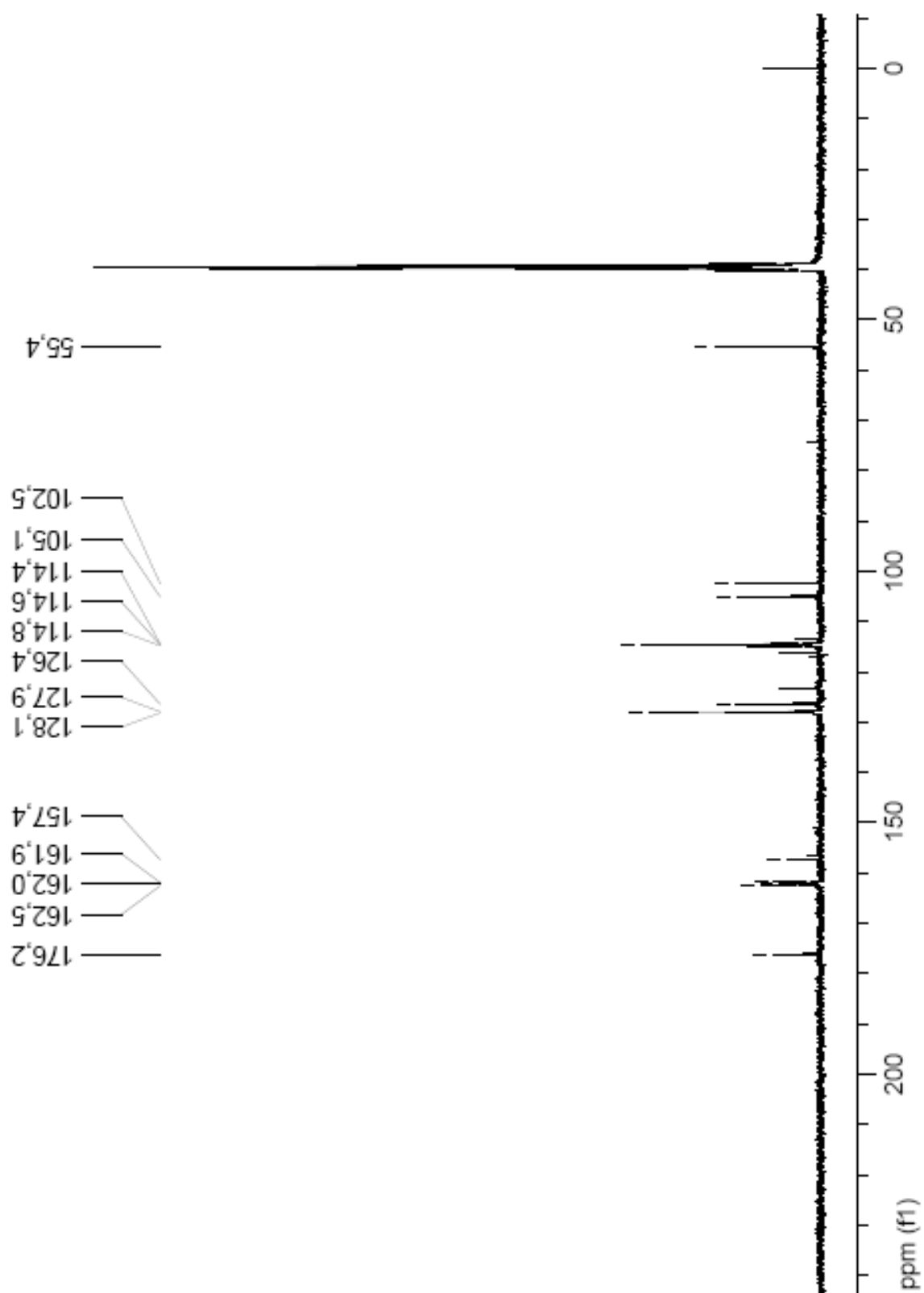
(50MHz - CDCl_3)

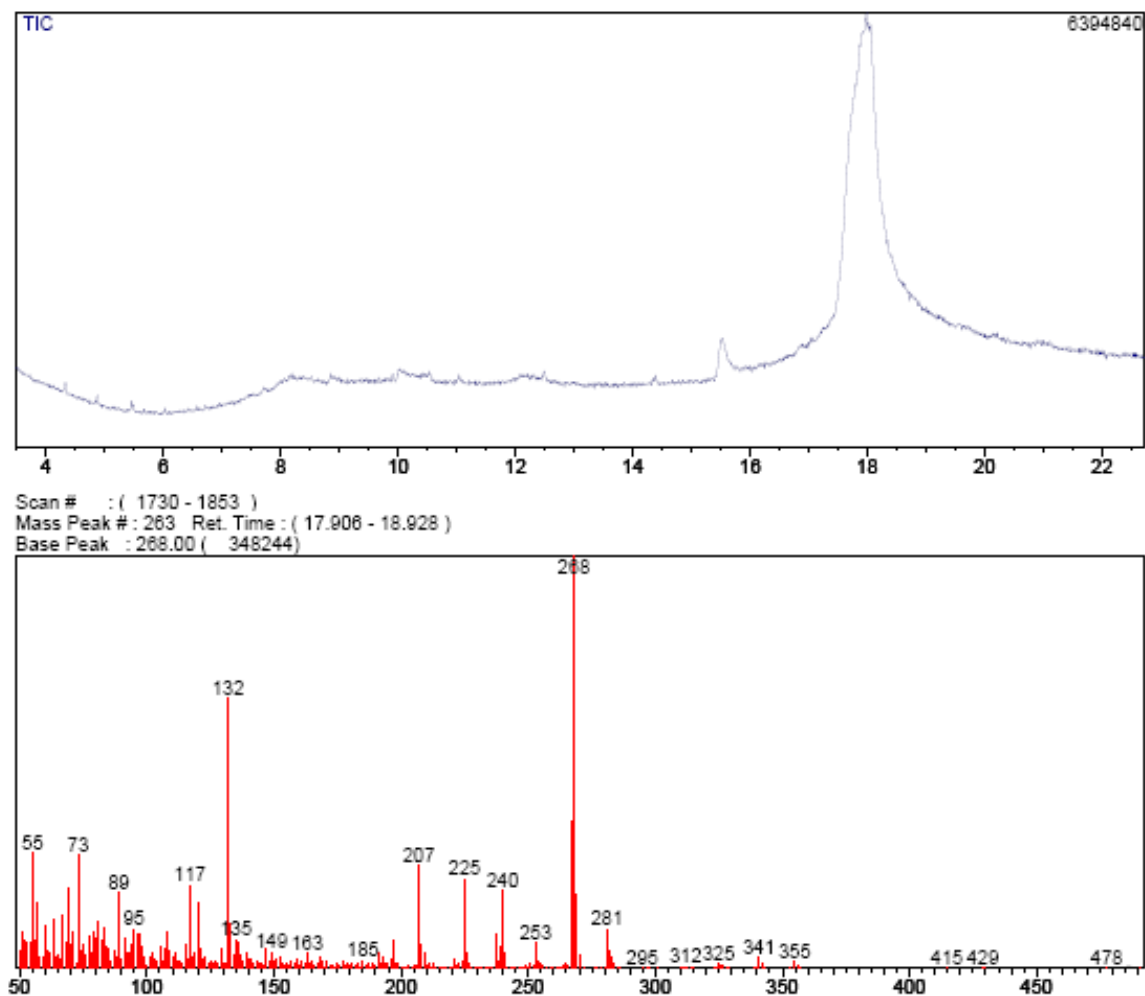


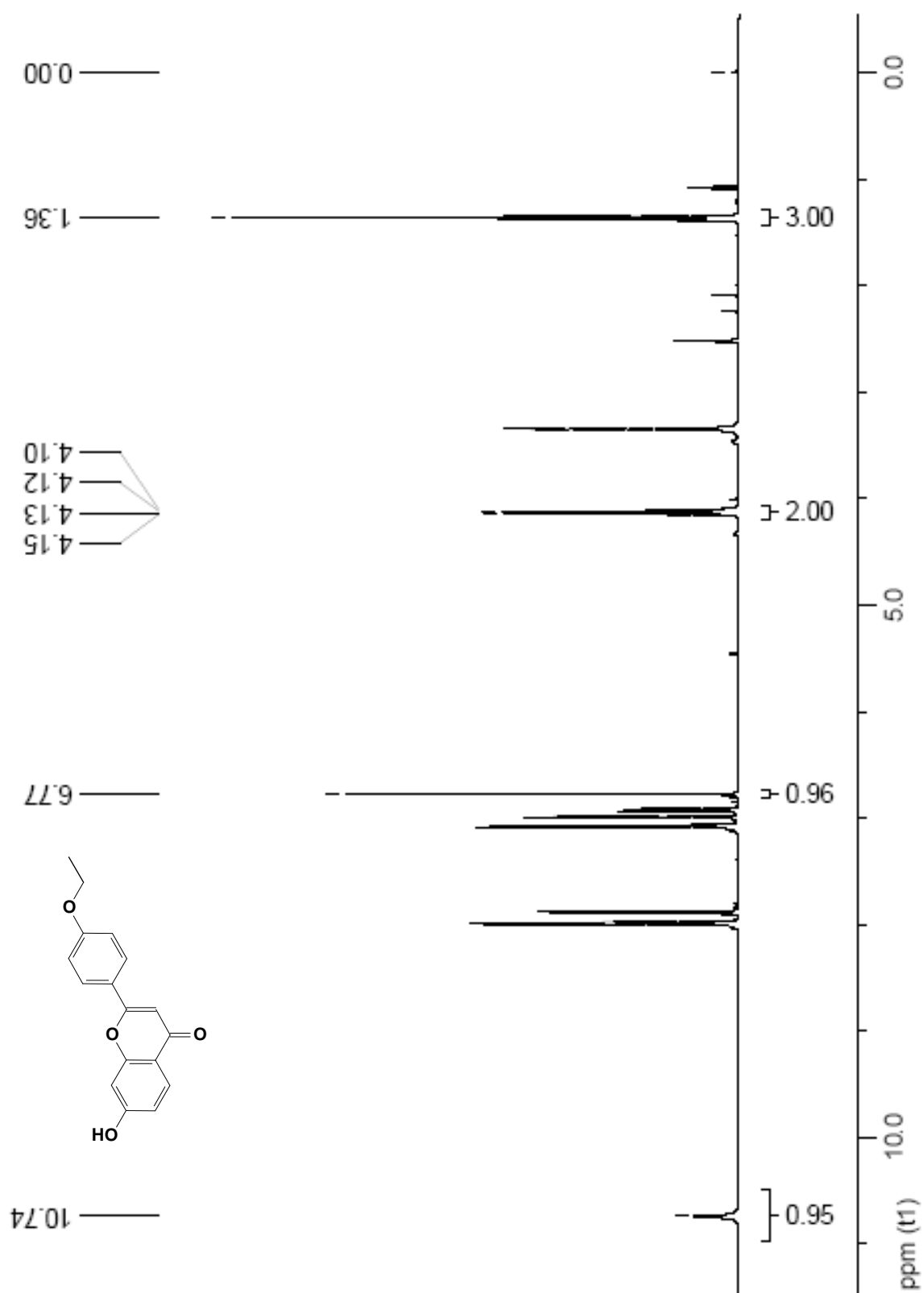
9.34 Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-3-octoxi-propenona**(Ii)**(200MHz - CDCl_3)

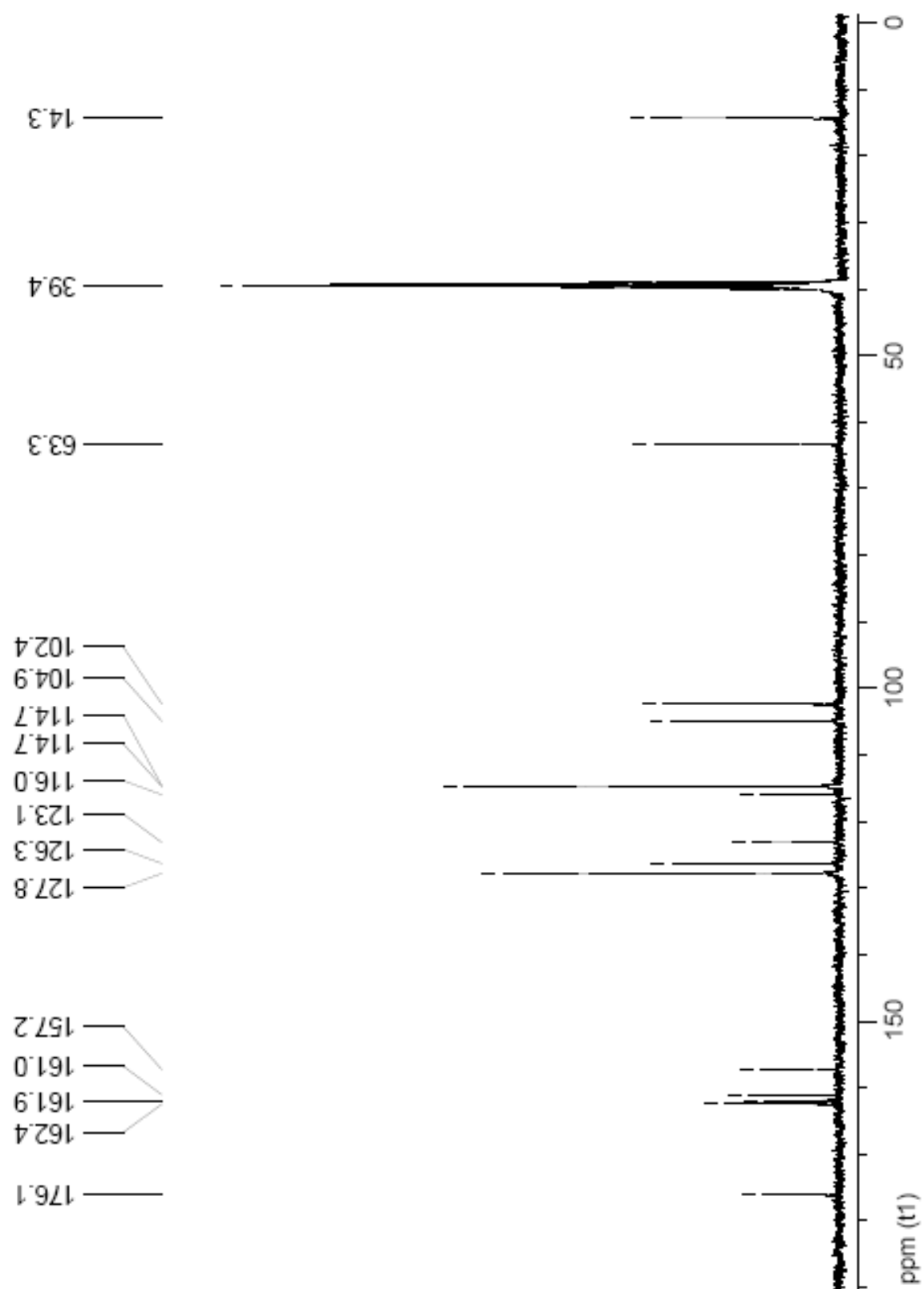
9.35 Espectro de RMN de ^{13}C da 2-hidroxi-4-tetrahidropiranyl-fenil-3-octoxi-propenona**(Ii)**(50MHz - CDCl_3)

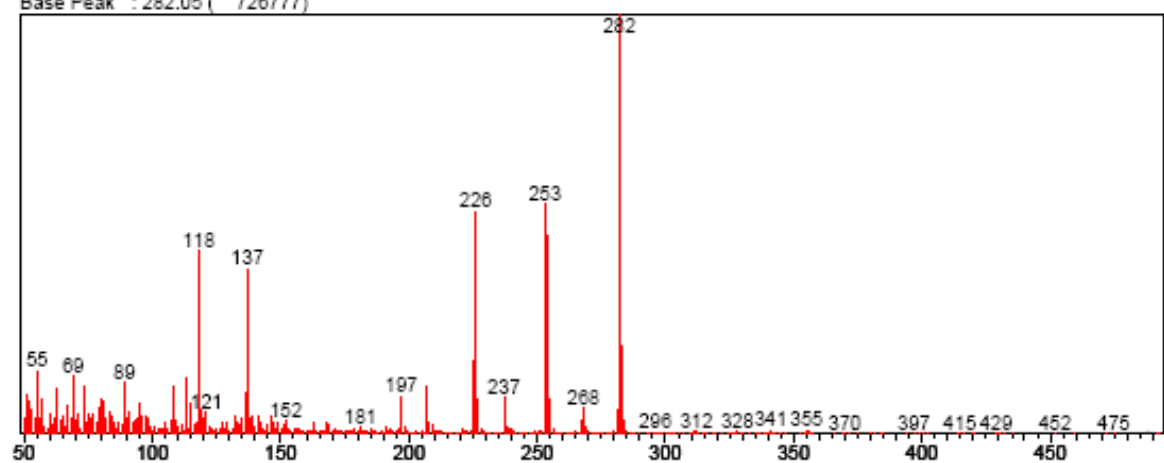
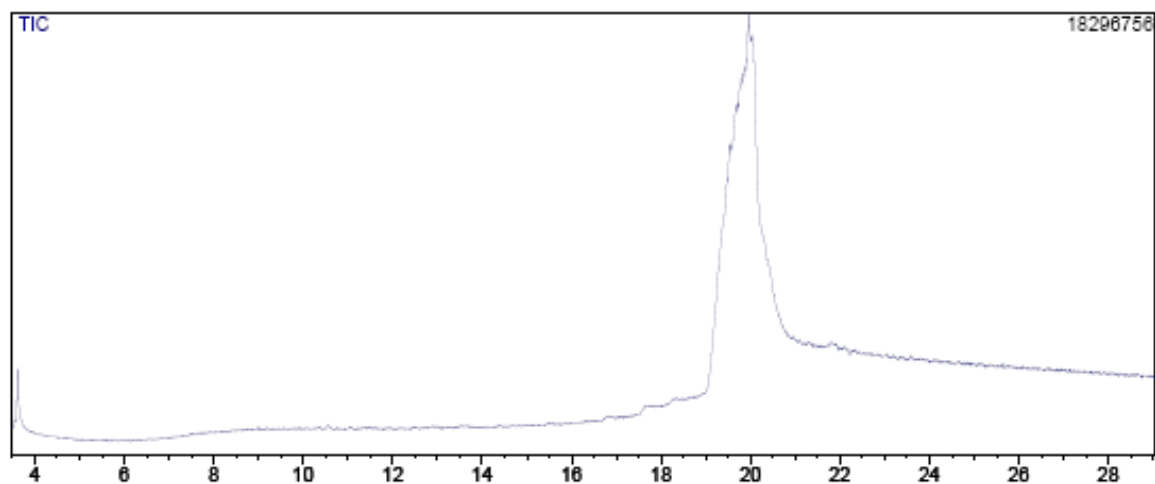
9.36 Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3a)(400MHz – DMSO- d_6)

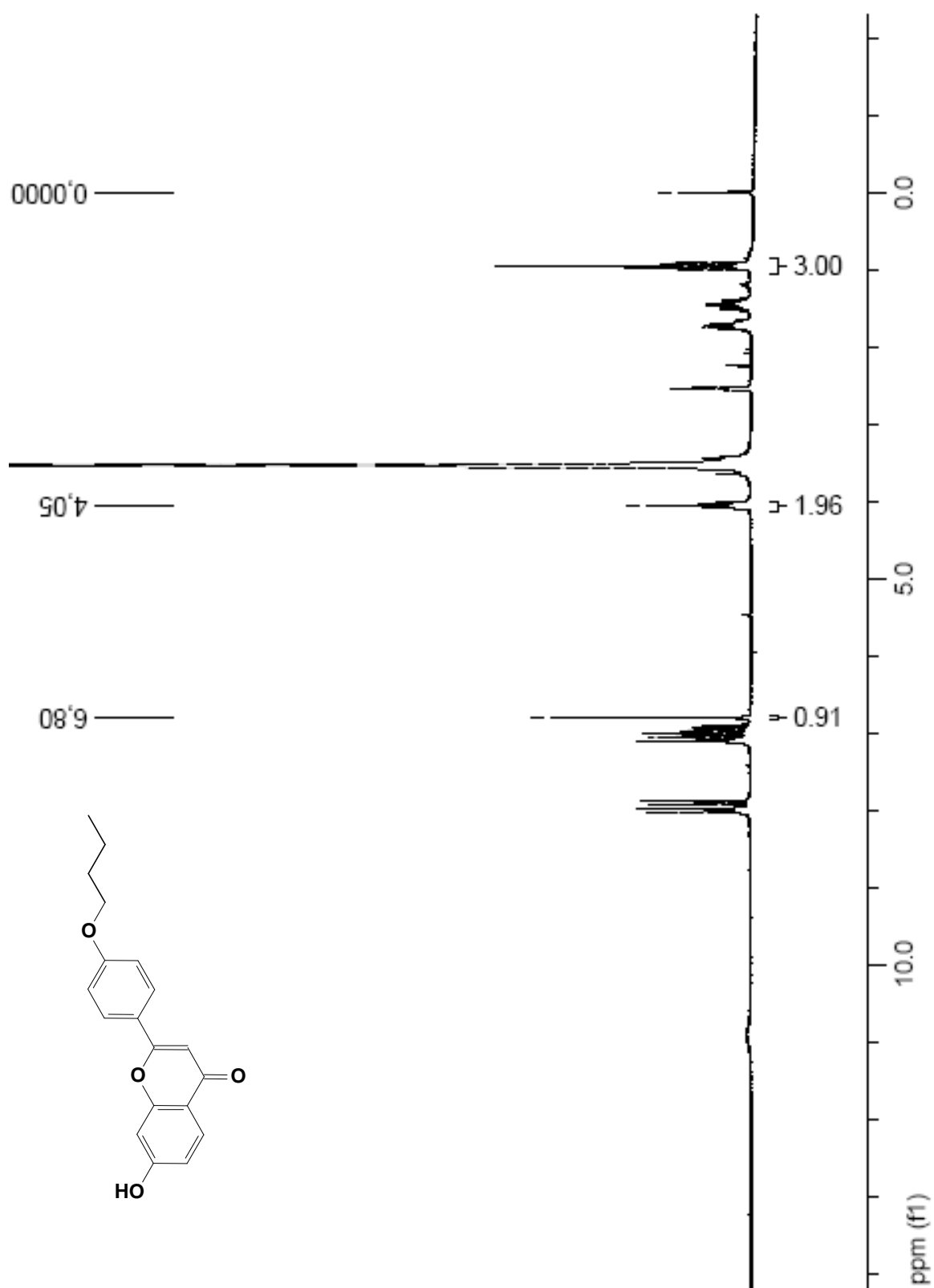
9.37 Espectro de RMN de ^{13}C da 7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3a)(100MHz – DMSO- d_6)

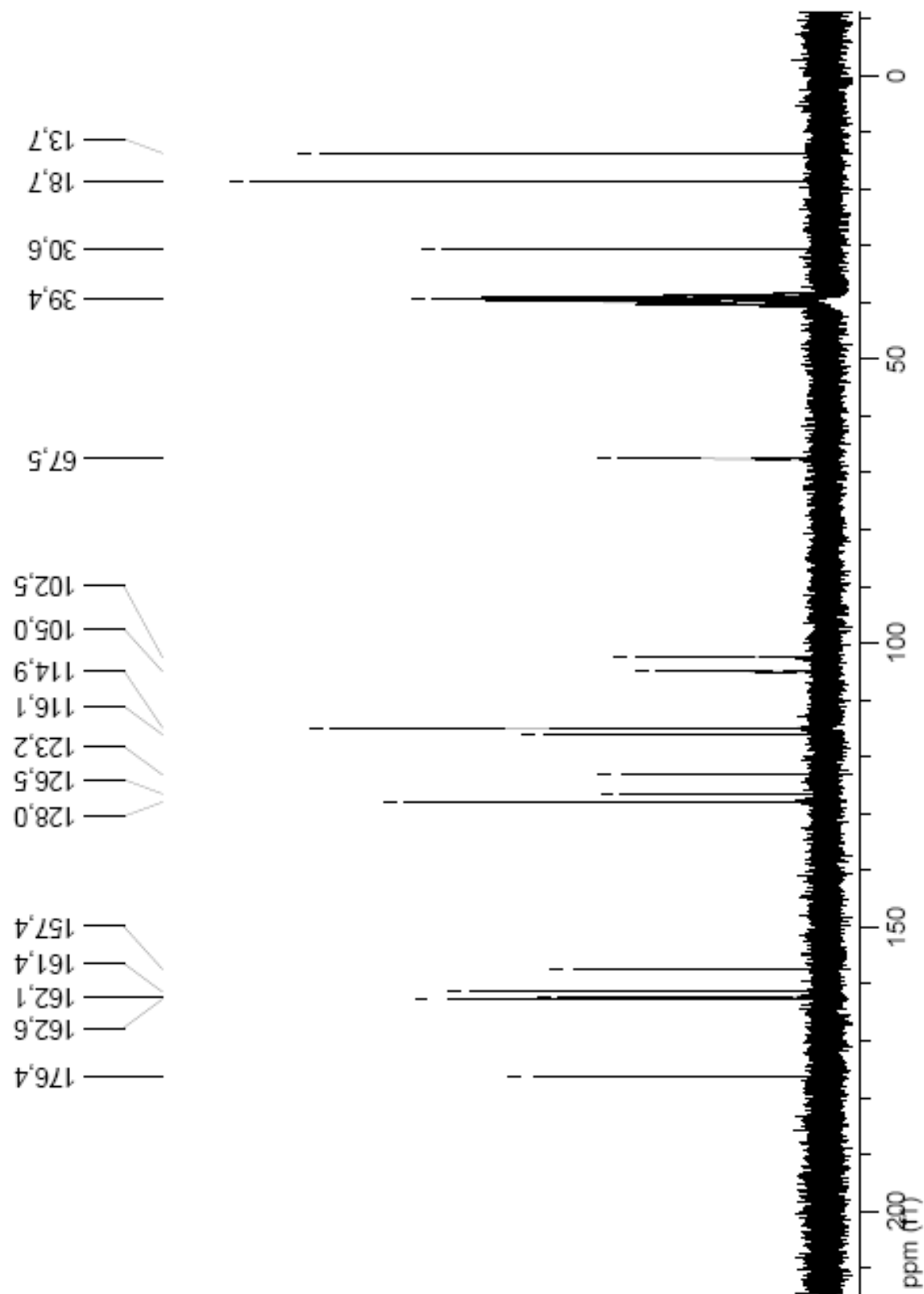
9.38 Espectro de massa da 7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3a)

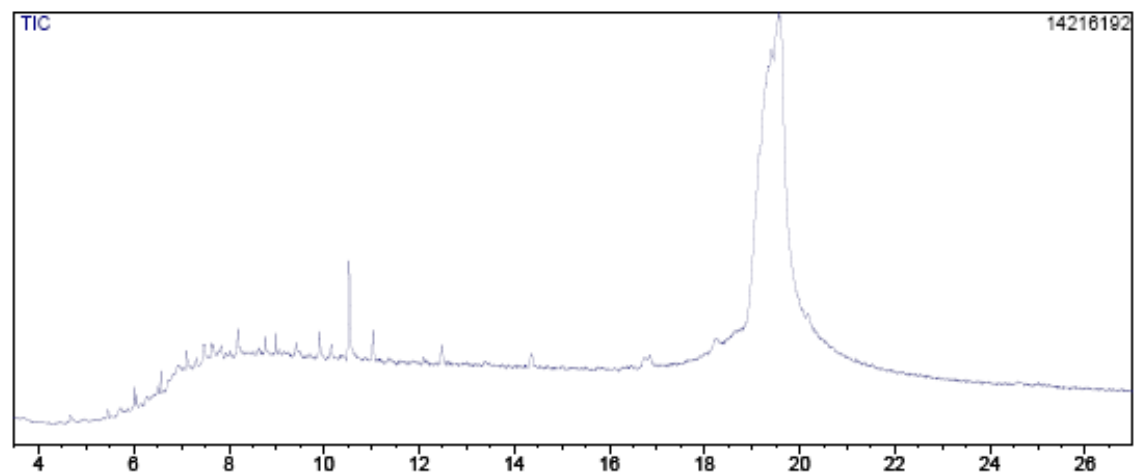
9.39 Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-(4-etoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3b)(400MHz – DMSO- d_6)

9.40 Espectro de RMN de ^{13}C da 7-hidroxi-2-(4-etoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3b)(100MHz – DMSO- d_6)

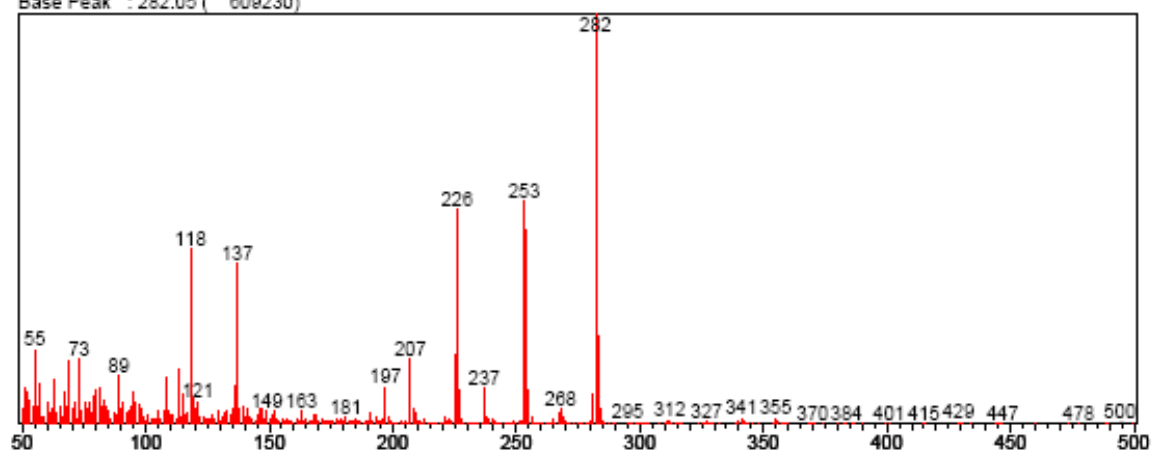
9.41 Espectro de massa da 7-hidroxi-2-(4-etoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3b)

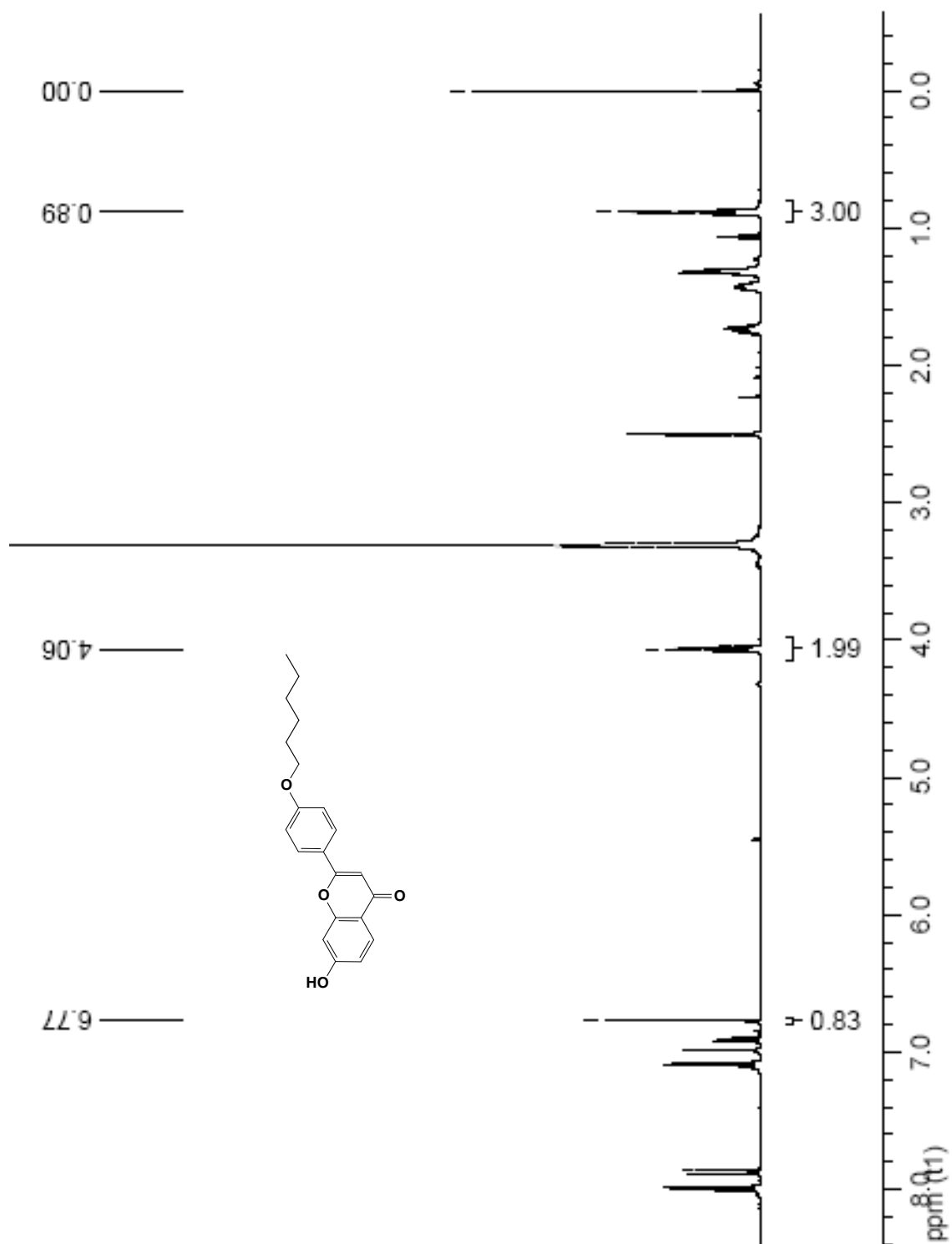
9.42 Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-(4-butoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3c)(400MHz – DMSO- d_6)

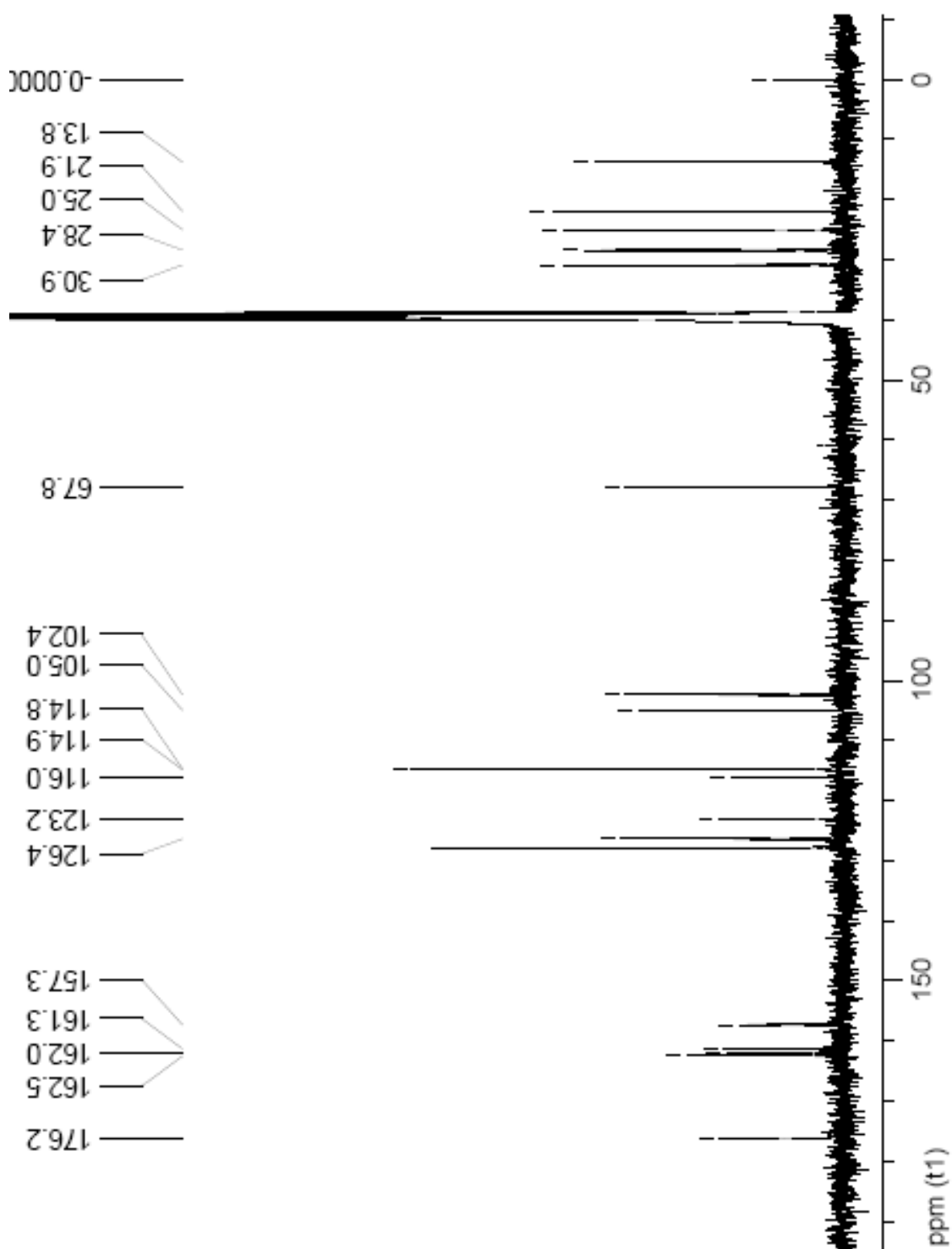
9.43 Espectro de RMN de ^{13}C da 7-hidroxi-2-(4-butoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3c)(100MHz – DMSO- d_6)

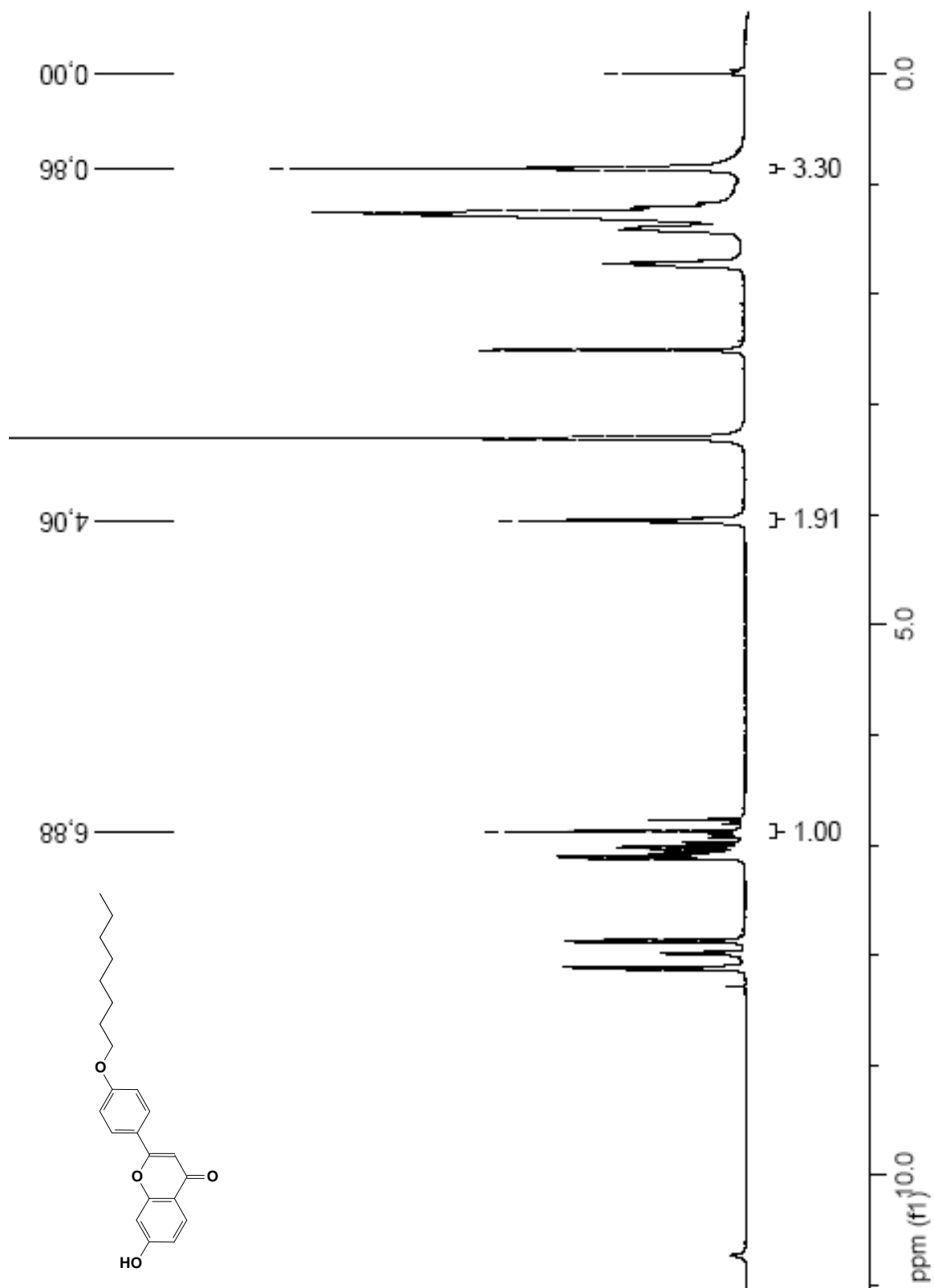
9.44 Espectro de massa da 7-hidroxi-2-(4-butoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3c)

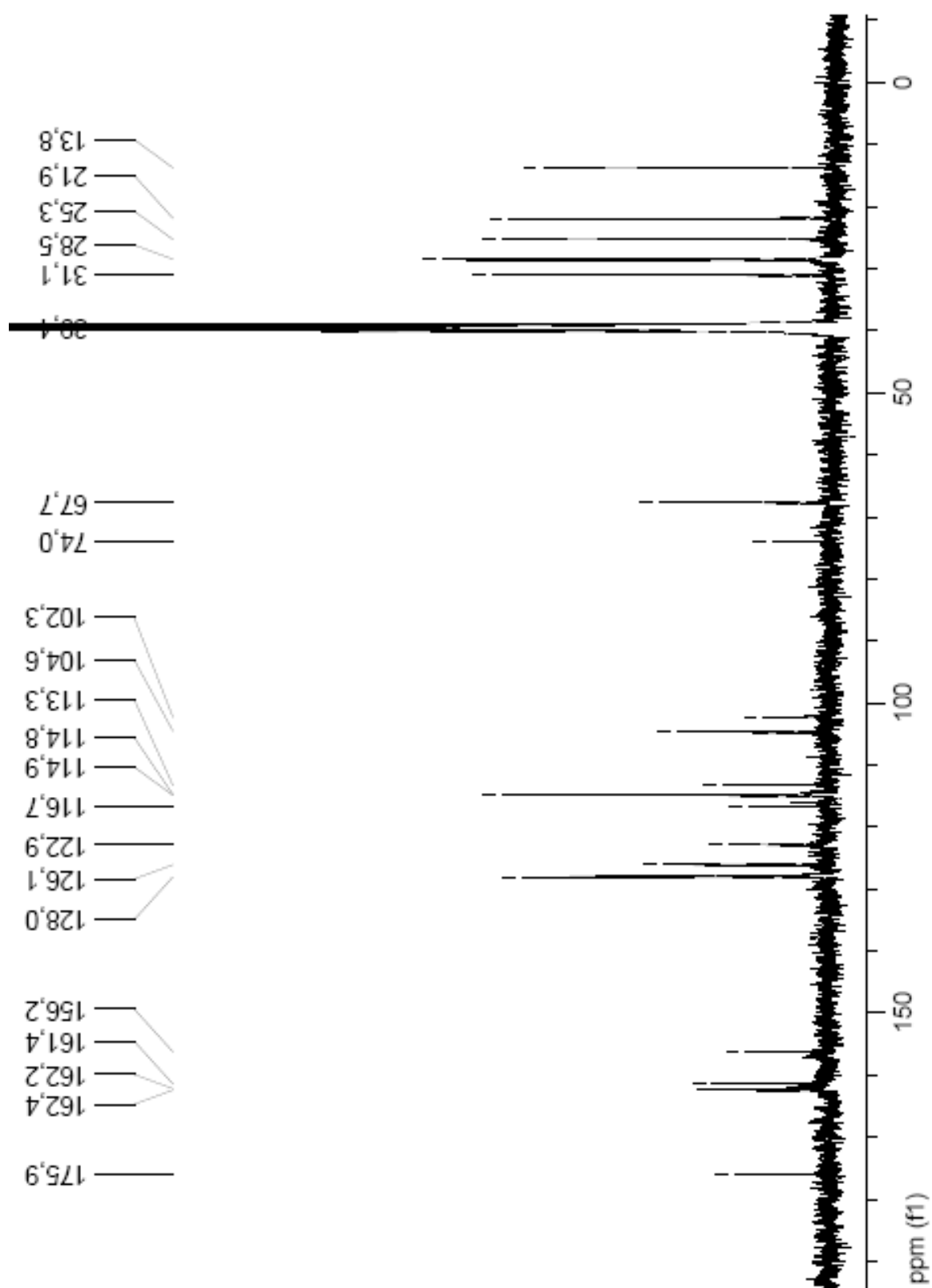
Scan # : (1898 - 2125)
Mass Peak # : 311 Ret. Time : (19.305 - 21.193)
Base Peak : 282.05 (609230)

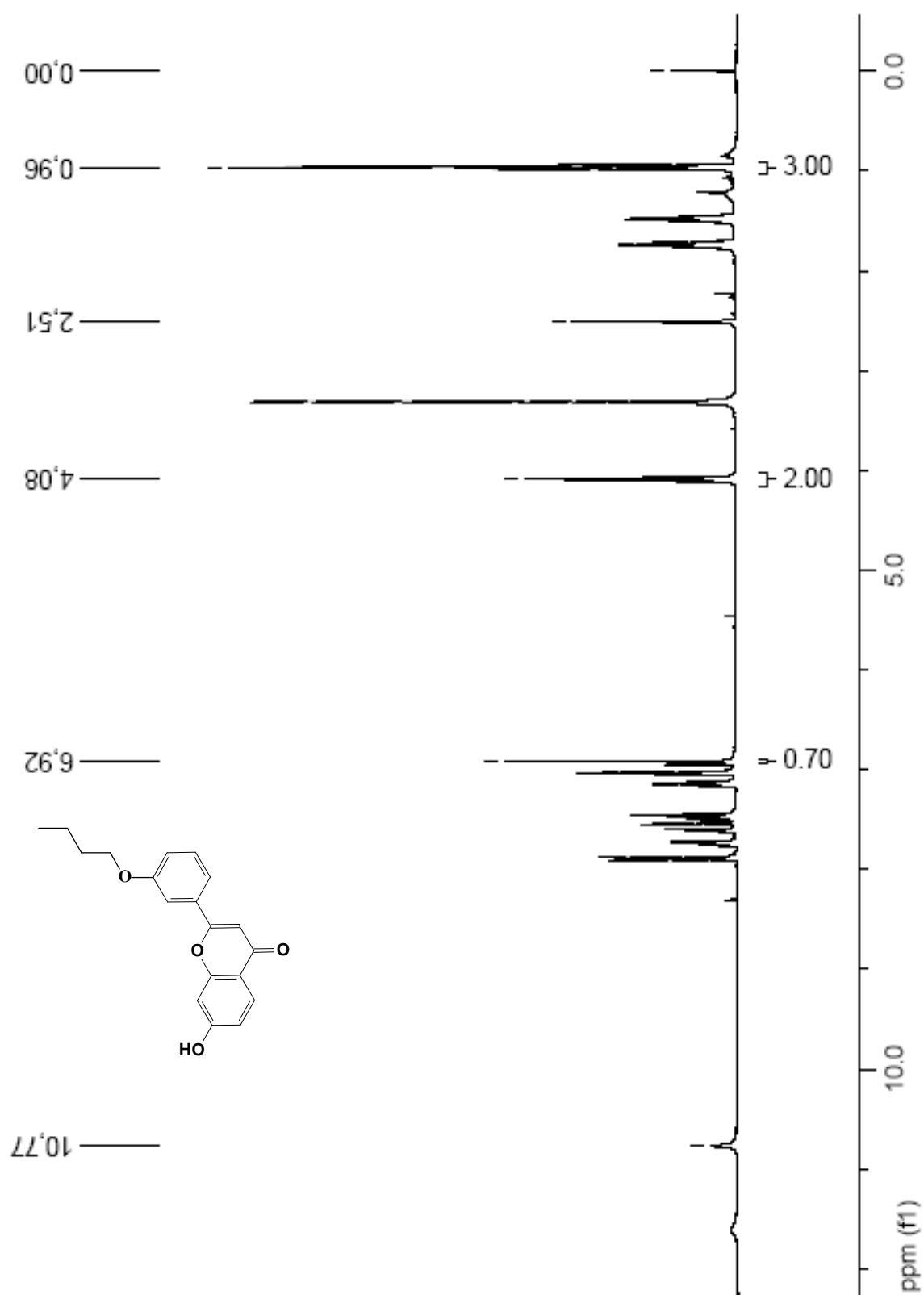


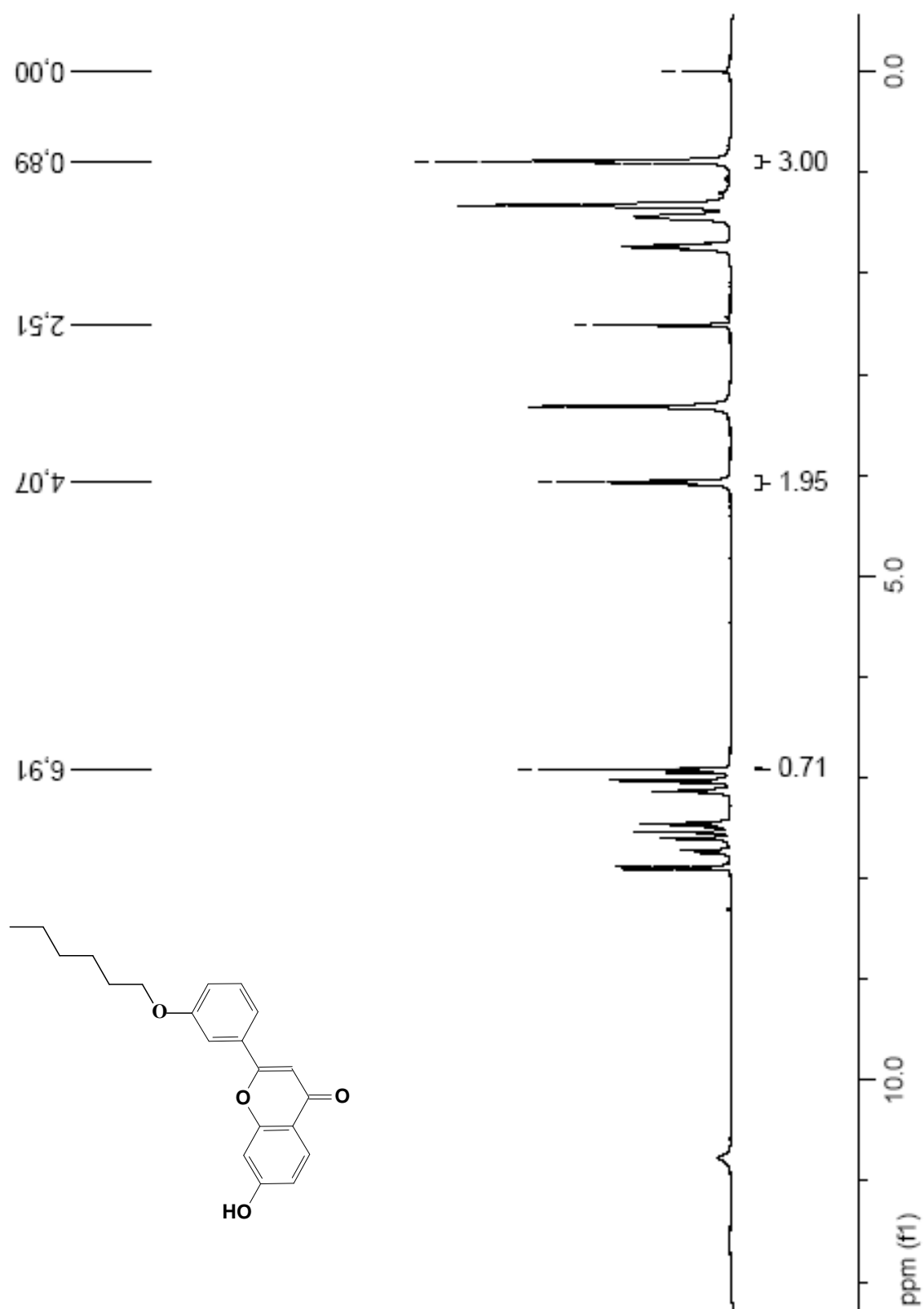
9.45 Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-(4-hexoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3d)(400MHz – DMSO- d_6)

9.46 Espectro de RMN de ^{13}C da 7-hidroxi-2-(4-hexoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3d)(100MHz – DMSO- d_6)

9.47 Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-(4-octoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3e)(400MHz – DMSO- d_6)

9.48 Espectro de RMN de ^{13}C da 7-hidroxi-2-(4-octoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3e)(100MHz – DMSO- d_6)

9.49 Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-(3-butoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3g)(400MHz – DMSO- d_6)

9.50 Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-(3-hexoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3h)(400MHz – DMSO- d_6)

9.51 Espectro de RMN de ^{13}C da 7-hidroxi-2-(3-hexoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3h)(100MHz – DMSO- d_6)